

BEITRAG ZUR ENTWICKLUNG VON
OPHTHALMOLOGISCHEN FORMKÖRPERN
MIT LANGZEITWIRKUNG: DARSTELLUNG
UND EIGENSCHAFTEN LAMELLEN-
ARTIGER KOMPRIMATE AUF BASIS VON
POLYMETHACRYLSÄURE-DERIVATEN

von

Christel Baumann
aus Heidelberg

*Duss
Erlangen
1906*

**BEITRAG ZUR ENTWICKLUNG VON
OPHTHALMOLOGISCHEN FORMKÖRPERN
MIT LANGZEITWIRKUNG: DARSTELLUNG
UND EIGENSCHAFTEN LAMELLEN-
ARTIGER KOMPRIMATE AUF BASIS VON
POLYMETHACRYLSÄURE-DERIVATEN**

**Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg**

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Christel Baumann

aus Heidelberg

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1985

Vorsitzender der

Promotionskommission : Professor Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatte r : Professor Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatte r : Professor Dr. C.-J. Estler

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1980 bis September 1984 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg angefertigt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer

Herrn Professor Dr. E. Nürnberg

danke ich für die Überlassung des Themas, sein Interesse am Fortgang der Arbeit, seine uneingeschränkte Förderung in wissenschaftlicher und persönlicher Hinsicht sowie die wertvollen Ratschläge und Gespräche.

Mein Dank gilt den Firmen:

E. Merck in Darmstadt, insbesondere Herrn Dr. F. Loebich, für viele wertvolle Ratschläge.

Röhm Pharma in Darmstadt, besonders den Herren Dr. K. Lehmann, D. Dreher und Dr. W. Klesse, für die großzügige Überlassung verschiedener Eudragit®-Typen, für die Herstellung einer eigens auf die Problematik dieser Arbeit ausgerichteten Polymethylmethacrylat-Dispersion und für zahlreiche Hilfestellungen.

W. Fette in Schwarzenbek, insbesondere Herrn W. Stüben, für die Anfertigung eines Augenstempels und technische Hilfestellung bei der Tablettierung.

Siemens AG in Erlangen, besonders den Herren Professor H. Schreiner, Dr. H. Hessler und B. Rothkegel, für die Durchführung von Tablettierungsversuchen am Hydraulik-Preßautomaten.

Ferner danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, für die Bereitstellung von Personalmitteln.

Innerhalb der Universität gilt mein Dank:

Dem Klinikvorstand der Universitäts-Augenklinik, Erlangen, Herrn Professor Dr. G.O.H. Naumann, für wertvolle Anregungen und Diskussionen zur Durchführung der Humanversuche und deren Überwachung;

Herrn Dr. M. Maywald für die Durchführung der Humanversuche;

Frau Professor Dr. U. Mayer für die Ausführung der Tierversuche sowie

Frau Bendrich für die Untersuchungen am Octopus[®]-Perimeter.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie für wertvolle Diskussionsbeiträge, insbesondere meinem geschätzten Kollegen Dr. D. Schenk für die Entwicklung von Rechnerprogrammen und seine vielen hilfreichen Hinweise zur Lösung verschiedener Probleme im Rahmen meiner Arbeit.

Den Herren W. Müller und L. Drechsler für die gewissenhafte Ausführung feinmechanischer sowie

Frl. L. Schedl für zahlreiche photographische Arbeiten.

Schließlich möchte ich mich ganz herzlich bei Frau K. Gast für die geduldige und gewissenhafte Ausführung der Schreibarbeiten bedanken.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Nach dem Gesetz über die Einheiten im Meßwesen vom 2.7.1969, geändert am 6.7.1973, ist die offizielle Einheit für Temperaturangaben Kelvin (K). Zum besseren Verständnis sind im Text die Werte der Celsiusskala in Klammern beigefügt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

1.	Anatomische und physiologische Grundlagen für die Anwendung von Ophthalmika	1
2.	Therapeutische Systeme	5
3.	Zielsetzung der Arbeit	9
4.	Polymergrundlagen aus der Polymethacrylsäurereihe:	11
4.1.	Verarbeitung der Ausgangsstoffe	16
4.1.1.	Sprühtrocknung	16
4.1.2.	Polymerausfällung	18
4.1.3.	Koazervation	19
4.1.4.	Einarbeitung von Weichmachern	20
4.2.	Physikalisch-chemische Untersuchungen der Grundlagenpolymeren	21
	- Polarisationsmikroskopie	21
	- Röntgendiffraktometrie	24
	- Differentialthermoanalyse	27
4.3.	Diskussion von Kapitel 4	23
5.	Wirkstoffe	34
5.1.	Ophthalmologisch relevante Arzneistoffe	34
5.2.	Galenische Verarbeitung zu Zwischenprodukten	37
6.	Bestimmung der pulvertechnologischen Kennzahlen	38
7.	Herstellung von PMMA-Preßlingen mit geringer Steghöhe	41

8.	Keimgehalt von Ausgangsstoffen und Komprimaten	43
9.	Verträglichkeitsprüfungen wirkstofffreier PMMA-Komprimat:	44
9.1.	Anionische PMMA-Polymere: Prüfung am Kaninchen	44
9.2.	Humanversuche	45
10.	Diskussion der Kapitel 5 bis 9	46
11.	Sprühtrocknungsversuche mit <u>neutralen</u> PMMA-Derivaten	47
11.1.	Eine neue, neutrale PMMA-Polymersubstanz mit einer Mindestfilmbildungstemperatur von 50 °C: PMMA-ON	48
11.2.	Sprühtrocknung einer wässrigen Dispersion mit verschiedenen Apparaturen	49
11.3.	Physikalisch-chemische Kennzeichnung der Sprühtrocknungsprodukte:	50
	- Polarisationsmikroskopie	50
	- Röntgendiffraktometrie	51
	- Differentialthermoanalyse	52
	- Anwendungsbezogene physikalisch-chemische Untersuchungen	64
11.4.	Pulvertechnologische Kennzahlen	67
11.5.	Mahlen des Sprühproduktes	69
12.	Entwicklung von den anatomischen Verhältnissen des Auges angepaßten Preßwerkzeugen	75

13.	Tablettierung von PMMA-ON-Preßmassen	80
13.1.	Mikrobiologische Prüfung	82
13.2.	Verträglichkeitsprüfungen:	82
	- Tierversuche	82
	- Humanversuche	85
13.3.	Verpressen mit Zusatz von Eudragit® RS PM	85
14.	Einarbeitung von Pilocarpin in PMMA-ON	88
15.	Untersuchungen von wirkstoffhaltigen Komprimaten	89
15.1.	Potentiometrische Chlorid-Bestimmung von Pilocarpin-HCl in PMMA-ON als Grundlage	89
15.2.	Stabilität von Pilocarpin-HCl unter physiologischen Bedingungen	90
15.3.	Liberation aus wirkstoffhaltigen Komprimaten	92
15.4.	Liberation aus Komprimaten mit zwei Polyacrylattypen	95
15.5.	Liberation aus lackierten Komprimaten	96
15.6.	Schichtentabletten	98
15.7.	Manteltabletten	100
16.	Verpressen mit hohem Druck unter Einsatz eines hydraulischen Rundtisch-Preßautomaten	103
17.	Diskussion von Kapitel 11 bis 16	112
18.	Versuche zur Überführung von Pilocarpin in eine schwerlösliche Form:	114
	- Umsetzung von Pilocarpin-Base mit Embonsäure zu Pilocarpin-pamoat	114

19.	Analytische Kennzeichnung von Pilocarpin-pamoat:	118
	- Polarisationsmikroskopie	118
	- Röntgendiffraktometrie	120
	- Differentialthermoanalyse	123
	- Titrimetrische und photometrische Gehaltsbestimmung	125
20.	Pulvertechnologische Kennzahlen von Pilocarpin-pamoat	126
21.	Tablettierung von Pilocarpin-pamoat	128
	- mittels Exzenter	128
	- Verpressen mit hohem Druck auf dem hydraulischen Rundtisch-Preßautomat	131
22.	Biegekräftmessungen	133
22.1.	Entwicklung einer Apparatur zur Bestimmung des Biegemomentes	133
22.2.	Diskussion der Meßergebnisse	135
23.	Verhalten von Komprimaten in Sörensen-Puffer pH 7,4 als Inkubationsmedium	138
24.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen	139
25.	Wirkstofffreisetzung aus:	141
25.1.	Tabletten mit Pilocarpin-pamoat	141
25.2.	Ocusert®	144
26.	Keimgehalt in PMMA-ON-Ausgangsstoffen und ophthalmologischen Komprimaten	147
27.	Diskussion von Kapitel 18 bis 26	148

28.	Klinische Prüfung von PMMA-ON-Komprimaten	149
28.1.	Verträglichkeitsprüfung	149
	- Tierversuche	149
	- Humanversuche	150
28.2.	Miosis-Bestimmung:	152
28.2.1.	"Ein-Tropfen-Methode"	153
28.2.2.	Komprimat	155
28.3.	Drucksenkende Wirkung von Pilocarpin-pamoat-Komprimaten an Glaukom-Patienten	159
29.	Diskussion von Kapitel 28	163
30.	Zusammenfassung	165
31.	Anhang	169
31.1.	Verzeichnis der Abkürzungen	169
31.2.	Apparaturen und angewandte Bestimmungsmethoden:	171
31.2.1.	Differentialthermoanalyse (DTA)	171
31.2.2.	Röntgendiffraktometrie (RD)	171
31.2.3.	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	173
31.2.4.	Polarisationsmikroskopie (PMK)	173
31.2.5.	Thermogravimetrie (TG)	173
31.2.6.	Sprühtrocknung (s.d.)	174
31.2.7.	Scheibentrocknung	174
31.2.8.	Mahlung	175
31.2.9.	Freisetzung	175
31.2.10.	Potentiometrische Chlorid-Bestimmung	176

31.2.11.	Tablettierung	176
31.2.12.	Bestimmung des Biegemomentes	177
31.2.13.	Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten	182
31.2.14.	Klinische Untersuchungsmethoden	184
31.3.	Verwendete Materialien	184
32.	Literaturverzeichnis	186
-	Lebenslauf	

1. Anatomische und physiologische Grundlagen
für die Anwendung von Ophthalmika

Die Grundform des Augapfels hat - sieht man von der stärkeren Krümmung der Hornhaut ab - nahezu die Gestalt einer Kugel. In ihrer vorderen, dem Licht zugewandten Fläche befinden sich die bildentwerfenden Strukturen, hinten die bildempfangenden und -weiterleitenden Organe (33). Die Wand des Augapfels setzt sich aus einer äußeren, mittleren und inneren Augenhaut zusammen, die schalenartig übereinanderliegen (s. Abb. 1).

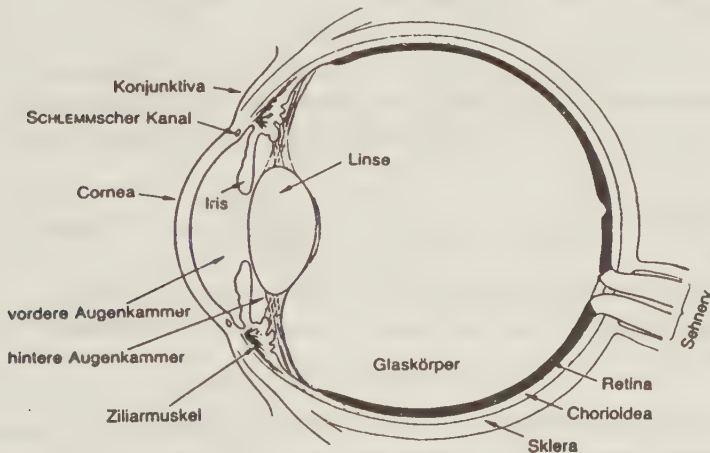


Abb. 1 Horizontalschnitt durch das rechte Auge in schematischer Darstellung (91)

- Außen die L e d e r h a u t (Sklera), die die Schutzhülle des Auges darstellt und deren vorderer durchsichtiger Teil die H o r n h a u t (Cornea) ist, die in die B i n d e - h a u t (Konjunktiva) übergeht.

- Die mittlere Augenhaut (Uvea) besteht aus drei Abschnitten:
 - Der mehr oder minder pigmentierten Gefäßschicht (= A d e r h a u t oder Chorioidea),
 - dem Z i l l i a r k ö r p e r und
 - der R e g e n b o g e n h a u t (Iris). Im Zentrum der Iris liegt die Pupille. Ihre Weite kann durch die zwei glatten Muskeln in der Iris, den Musculus sphinkter pupillae und den Musculus dilatator pupillae, verändert werden. Sie bewirken eine reflektorische Verengung bzw. Erweiterung der Pupille bei unterschiedlichem Lichteinfall.
- Die innere Augenhaut bildet die Netzhaut (Retina).

Die H o r n h a u t ist wie ein Uhrglas in die Lederhaut eingelassen und besitzt wie diese eine hohe Widerstandsfähigkeit. Sie besteht aus mehreren Schichten, deren wesentliche sind:

- Das Hornhautepithel mit vier bis fünf Zellagen Plattenepithel,
- das Stroma, das aus Bindegewebe gebildet wird, und das
- Hornhautendothel, das aus einem einschichtigen Plattenepithel aufgebaut ist.

Die Zellen des Hornhautepithels erlauben lipophilen Substanzen die Passage, während das Hornhautstroma sich vor allem für hydrophile Substanzen permeabel erweist.

Das Flüssigkeitssystem im Auge, das für die Wölbung der Hornhaut und die Gestaltung des Augapfels einen bestimmten Innendruck aufrechtzuerhalten hat, ist in zwei getrennte Bereiche aufgeteilt:

- Das K a m m e r w a s s e r in der vorderen und hinteren Augenkammer sowie
- der G l a s k ö r p e r im Inneren des Auges zwischen Linse und Netzhaut (s. Abb. 2).

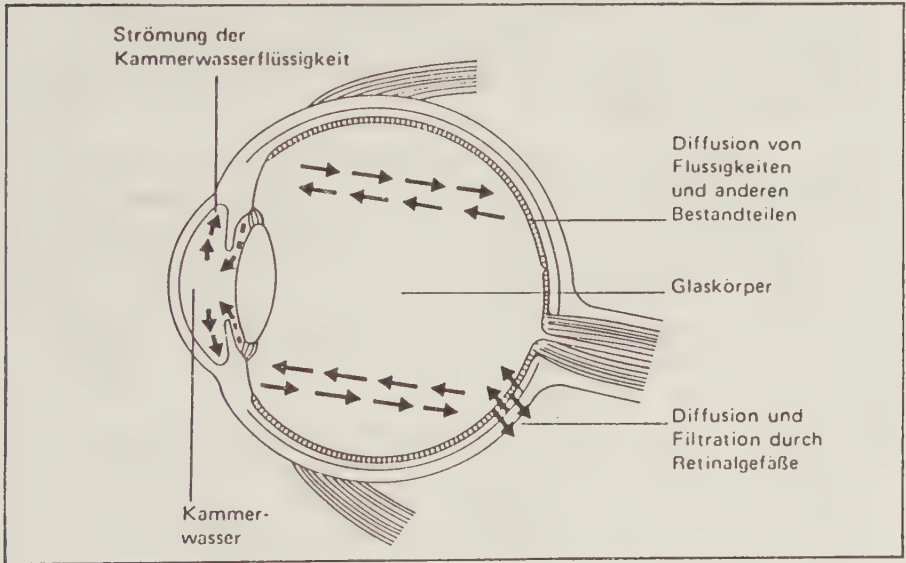


Abb. 2 Schnitt durch die Mitte des Augapfels (schematisch) und Darstellung der Flüssigkeitssysteme des Auges (32)

Das Kammerwasser, dessen Aufgabe in der Ernährung gefäßloser Strukturen, wie Linse und Hornhaut, und der Gewährleistung eines bestimmten Druckes (12 - 22 mm Hg) besteht, stellt eine freifließende Flüssigkeit dar und entstammt dem Blut. Es wird fortlaufend im Epithel der Ziliarfortsätze gebildet, fließt von der hinteren Augenkammer durch die Pupille in die vordere, zirkuliert dort und strömt über den Schlemm'schen Kanal in das venöse Blutsystem ab.

Eine Verminderung der Resorption von lokal applizierten ophthalmologischen Wirkstoffen ergibt sich dadurch, daß durch die Tränensekretion kontinuierlich eine Verdünnung und ein Abtransport erfolgt. Das führt einmal dazu, daß der Wirkstoff mit der Tränenflüssigkeit in die abführenden Tränenwege gelangt, so daß es zur Resorption und damit zu systemischen Wirkungen kommen kann. Andererseits hat es zur Folge, daß die Kontaktzeit des Wirkstoffes mit der Hornhaut begrenzt ist. Für Lösungen beträgt sie etwa 5 bis 6 Minuten.

Bei den meisten Arzneistoffen, wie z.B. Alkaloide, Corticosteroide, Sulfonamide, Antibiotika u.a., ist ein Penetrieren in das Augeninnere erwünscht. Für das Eindringen des Arzneistoffes in die hintere Augenkammer erweist sich die Hornhaut als maßgebend; ihre Permeabilität stellt somit ein zentrales Problem bei der Herstellung von Ophthalmika dar. Von den - vereinfacht betrachtet - drei Schichten der Hornhaut bietet jede andere Möglichkeiten für die Resorption eines Arzneistoffes, wobei das Epithel in gesundem und unverletztem Zustand die wesentliche Barriere für das Eindringen von Substanzen bildet. Damit ein lokal angewendeter Wirkstoff die Hornhaut durchdringen kann, sollte er sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften aufweisen.

Von einigen Ophthalmica, wie z.B. diagnostische Mittel, Antiseptika sowie bestimmte Antibiotika, wird hingegen lediglich ein topischer Effekt, also keine Penetration des Wirkstoffes in das Augeninnere erwartet.

2. Therapeutische Systeme

Gerade die begrenzte Effektivität konventioneller - normalerweise durch eine Abgabekinetik 1. Ordnung charakterisierter - flüssiger Darreichungsformen sowie die damit in Zusammenhang stehende relativ kurze Wirkungsdauer und die häufig zu beobachtende Non-Compliance haben zu dem Konzept der Therapeutischen Systeme (TS) geführt. Prinzip, Realisierungsmöglichkeiten und Namensgebung gehen auf A. Zaffaroni (31) zurück. Ein Therapeutisches System ist nach K. Heilmann "eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (32). Der besondere Vorteil eines TS ist demnach in der ständigen Zufuhr geringer Wirkstoffmengen über einen längeren Zeitraum zu sehen.

Die erste Anwendung eines TS erfolgte 1974 in der Ophthalmologie. Als Arzneistoff fand das bisher ausschließlich für die Glaukombehandlung bewährte Pilocarpin Verwendung. Abweichend von den bereits seit längerer Zeit bekannten Inserten und Lamellen, die in Form dünner Scheibchen in den Bindehautsack eingelegt werden und aus einer hochpolymeren Grundlage wie z.B. Kollagen oder Salze der Alginsäure (7) bestehen, handelt es sich beim Ocusert® um ein ophthalmologisches TS, aus dem der Arzneistoff durch Membranen mit weitgehend konstanter Geschwindigkeit aus einem Reservoir durch Diffusion austritt. Ocusert® besteht aus folgenden Komponenten:

- 1.) Pilocarpin als Wirkstoff
- 2.) Alginsäure als Vehikelsubstanz
- 3.) Ethylen-Vinyl-Acetat-Copolymer (EVAC) als Membran und als Trägersubstanz für das ganze System
- 4.) Ethylen-Vinyl-Acetat-Membran mit einem Titan-dioxid-Ring zur Ortung.

3.) und 4.) bilden eine flexible Kammer, aus der Pilocarpin durch Diffusion heraustritt.

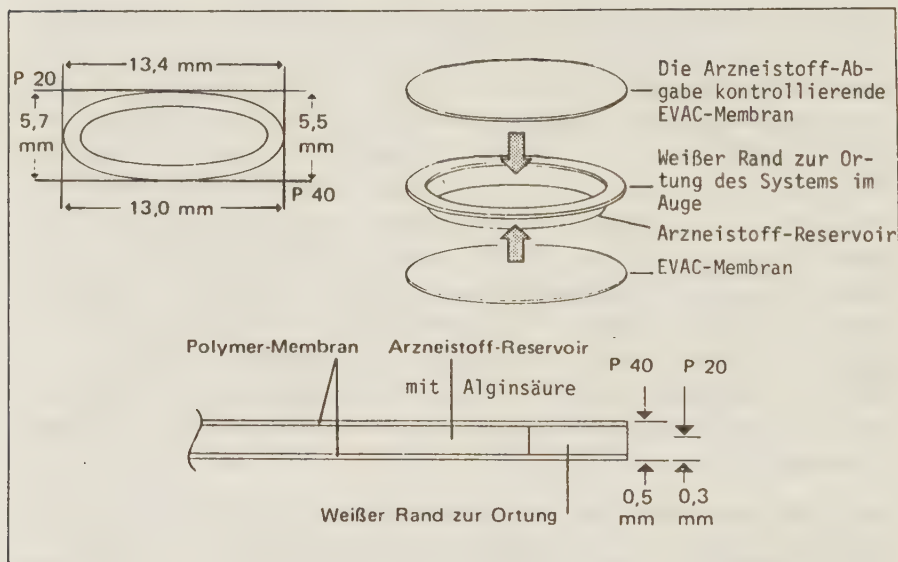


Abb. 3 Schematische Darstellung der Diffusions-Einheit OCUSERT®. Funktionelle Meßgrößen, Format

Es stehen zwei Präparate für die Therapie zur Verfügung: Ocuser P 20[®] mit einer Abgaberate von 20 µg/h und Ocuser P 40[®] mit 40 µg/h. In den ersten zwei Stunden wird die Initialdosis mit einer höheren Diffusionsgeschwindigkeit freigegeben. Anschließend erfolgt eine konstante Arzneistoffabgaberate entsprechend der 0. Ordnung während eines Zeitraumes von ca. 7 Tagen. Das bedeutet, es werden von Ocuser P 20[®] in 7 Tagen insgesamt 3,4 mg abgegeben, entsprechend 68 % der Gesamtwirkstoffmenge mit 5 mg Pilocarpin. Ocuser P 40[®] setzt insgesamt 6,7 mg ent-

sprechend 60,9 % der Gesamtwirkstoffmenge von 11 mg Pilocarpin frei. Die kontinuierliche Wirkstoffdiffusion (24,50) nach der 0. Ordnung kann unter der Prämisse erreicht werden, daß im Pilocarpin-Alginsäure-Depot ein Arzneistoffüberschuß vorhanden ist.

Werden Wirkstoffe in Polymermaterial eingebettet oder von hochmolekularen Membranen umschlossen, so erfolgt die Freigabe immer durch Diffusionsvorgänge. Entweder diffundiert der Wirkstoff selbst oder es diffundiert eine Komponente der Akzeptorphase in das Polymere hinein und sorgt dort für die Auflösung des Wirkstoffes. In zahlreichen Fällen bewirkt es die Entstehung einer Quellstruktur mit einer verbesserten Diffusion des Wirkstoffes und gegebenenfalls auch eine Auflösung der makromolekularen Substanz. Nach dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz:

$$J = - DA \frac{dc}{dx} \quad \text{Gl. 1}$$

erfolgt im einfachsten Falle eine Diffusion durch die Membran nur dann zeitlich konstant, wenn auf der Donor-Seite und auch auf der Akzeptorseite der Membran ein genügend großes Konzentrationsgefälle herrscht. Unter dieser Voraussetzung wird die Diffusion ausschließlich von der Membran gesteuert.

J = Diffusion der Lösung in g sec^{-1}

D = Diffusionskoeffizient ($\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)

A = Fläche der Polymerenmembran (cm^2)

$\frac{dc}{dx}$ = Gefälle der Arzneimittelkonzentration innerhalb der Membran in Fließrichtung des Arzneimittels (g cm^{-4}).

Das Minuszeichen zeigt an, daß die Diffusion in Richtung von der Lösung höherer Konzentration zu der niedrigeren Konzentration stattfindet.

Nach Ablauf von 7 Tagen wird die Pilocarpin-Konzentration im Reservoir geringer, die Freisetzungsrates fällt rasch ab, so daß nicht mehr eine gesättigte Lösung vorliegt, und die Konzentration im Gewebe erreicht ein therapeutisch unwirksames Niveau.

Im Vergleich dazu: Bei konventioneller Pilocarpinbehandlung werden in 7 Tagen insgesamt 28 mg Wirkstoff eingesetzt, entsprechend viermaligem Tropfen von 2proz. Pilocarpin-Augentropfen täglich. Dies bedeutet, daß man mit Ocusert® die Pilocarpingabe auf 3,4 mg bzw. 6,7 mg, d.h. ein Achtel bzw. ein Viertel, senken kann und damit auch die Nebenwirkungen um ein Beträchtliches verringern kann.

Diesen Vorteilen stehen aber auch eine Reihe von gravierenden Nachteilen gegenüber:

- Das Fremdkörpergefühl, das den Tragekomfort herabsetzt, wird als unangenehm empfunden.
- Die flexible Lamelle läßt sich schlecht handhaben.
- Die Einheit kann nur schlecht geortet werden, so daß der Patient ein Verlieren oft nicht rechtzeitig genug bemerkt und es dann zu einem ungewollten Glaukomanfall kommt.
- Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß eine Dauerkontraktion des Musculus Sphinkter pupillae sich als ungünstig erwiesen hat, da gewisse Stoffwechselprodukte, wie z.B. Lactate, nur abtransportiert werden können, wenn der Sphinkter pupillae entspannt ist.
- Eine Therapie mit Ocusert® ist sehr teuer, da das Herstellungsverfahren aufwendig und damit kostenintensiv ist.

Es war daher sinnvoll, nach Möglichkeiten zur Entwicklung verträglicher Komprimat mit protrahierter Wirkstoffabgabe über einen Zeitraum von ca. 8 Stunden zu suchen.

3. Zielsetzung der Arbeit

In unserem Arbeitskreis konnte mit Hilfe von Carboxymethylverbindungen des Galaktomannans die Herstellung von kleinen Komprimaten durchgeführt werden (1). Es gelang D. Prütting 10 bis 20 mg leichte Preßlinge mit einer Steghöhe von nur 0,3 mm zu gewinnen und Wirkstoffe vom Typ des Pilocarpins zu inkorporieren. Eine protrahierte Abgabe des Arzneistoffes konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Als Nachteil mußte jedoch die im Zuge der Auflösung entstehende Viskositätserhöhung der Tränenflüssigkeit festgestellt werden. Dies wird beim Tragen der kleinen Komprimata als unangenehm empfunden, da es reflektorisch den Tränenfluß anregt.

Ziel dieser Arbeit war, nach besser geeigneten, indifferenten, wenig- oder unlöslichen Polymersubstanzen zu suchen. Besondere Berücksichtigung sollten Polymethacrylsäureverbindungen finden.

Eine weitere Aufgabe bestand in der Entwicklung von kleindimensionierten Komprimaten mit einer noch geringeren Flächenabmessung und Stärke der Steghöhe als bisher in der Literatur beschrieben worden war. Außer der Dimensionierung mußte entweder eine hinreichende Flexibilität der Komprimata gewährleistet oder eine Verpressung mit Werkzeugen, die einen den anatomischen Verhältnissen des Auges angepaßten Krümmungsradius aufweisen, möglich sein.

Desweiteren sollte versucht werden, die Wirkstofffreisetzung aus ophthalmologischen Komprimaten so zu gestalten, daß eine einmalige tägliche Anwendung mit einer Wirkungsdauer von ca. 10 Stunden möglich ist. Eine Abgabe des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum kann im Falle von Pilocarpin zu Zersetzungen des Wirkstoffes durch Einwirkung der Tränenflüssigkeit (pH 7,4) führen. Die anzustrebende Retardform sollte das Pilocarpin entweder in Form der bisher üblichen Base oder als Hydrochlorid

- und falls dies nicht zum Erfolg führen würde - als spezielles Salz bzw. Komplex enthalten.

Bezüglich der verfahrenstechnischen Maßnahmen war zu prüfen, ob zunächst mit der Polymersubstanz Sprühprodukte hergestellt werden können, die für eine Direktkompression geeignet sind. Dabei wäre es günstig, auf übliche Tablettierhilfsmittel wie Netz-, Gleit-, Gegenkleb- und Schmiermittel zu verzichten. Ferner war eine Granulation mit Rücksicht auf mögliche Veränderungen der Ausgangssubstanzen zu vermeiden.

Bei allen verfahrenstechnischen Maßnahmen sollte unter Beachtung der GMP-Richtlinien eine mikrobielle Kontamination ausgeschlossen und die Gewinnung steriler Komprimata erreicht werden. Auf keimzahlreduzierende Maßnahmen, wie eine Behandlung mit ionisierenden Strahlen oder eine Begasung mit Ethylenoxid, war möglichst zu verzichten.

Durch anschließende Untersuchungen der galenischen Eigenschaften von Ausgangsmaterial und Komprimaten sowie in-vitro-Prüfungen sollte die mögliche Eignung für eine klinische bzw. therapeutische Anwendung untersucht werden. Im Zuge der Retardierung des zunächst einzusetzenden Pilocarpins mußten nicht nur die Verfahren der Sprühtrocknung und der Koazervation, sondern auch spezifische Polymerausfällungsmaßnahmen experimentell überprüft werden.

Schließlich würde eine in-vivo-Studie an Hand von Tier- und Humanversuchen notwendig sein, um zu einem anwendungstechnisch brauchbaren Präparat zu gelangen.

4. Polymerengrundlagen aus der Polymethacrylsäurereihe

Zur Langzeitapplikation von Arzneistoffen werden Polymere, die biologisch abbaubar sind, z.B. Polymilchsäure, Polyglykolsäure und Polyhydroxybuttersäure (75), eingesetzt und Polymere, die nicht abbaubar sind, wie Polydimethylsiloxane (Silastic®: Hersteller: DOW Chemical, USA) und Polymethacrylsäurederivate.

Das besondere Interesse galt den Methacrylsäurederivaten, die seit vielen Jahren nicht nur für die Herstellung fester Arzneizubereitungen verwendet werden (2,3,71,72,73,83,84), sondern auch am Auge als Kontaktlinsen zum Einsatz gelangen (4,65,66). Von den Polymethylmethacrylsäurederivaten (PMMA) war im Gegensatz zu den früher in unserem Arbeitskreis verwendeten Carboxymethylgalaktomannanen (5) ein geringeres Quellungsvermögen zu erwarten, was im Hinblick auf die ophthalmologische Anwendung als Vorteil anzusehen ist. Darüber hinaus weisen erfahrungsgemäß vollsynthetische Substanzen einen geringeren Keimgehalt auf, so daß auch deswegen diesem Verbindungstyp eine größere Chance eingeräumt werden mußte. Angesichts der verhältnismäßig großen Zahl von Polymethacrylsäurederivaten für die pharmazeutische Anwendung (Eudragit®-Typen) (6) mußten zunächst umfangreiche Versuche im Hinblick auf die Tablettiereigenschaften unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Parameter durchgeführt werden.

Für alle Versuche sollten die verschiedenen Eudragit®-Typen Verwendung finden. Sie werden in Form neutraler, anionischer und kationischer Ester der Polymethacrylsäure angeboten.

In der folgenden Tabelle 1 ist eine Übersicht der verschiedenen im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Eudragit®-Handelspräparate zusammengefaßt (4).

Tabelle 1: Eingesetzte Eudragit®-Typen

S u b s t a n z

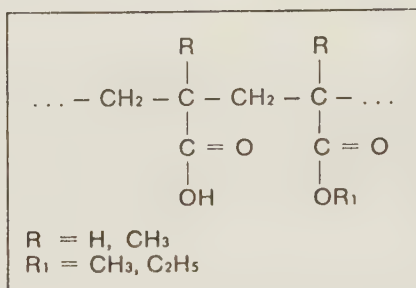
F o r m e l

Mol.-Gew.

Eudragit® L 30 D

Copolymerisat mit
anionischem Charakter

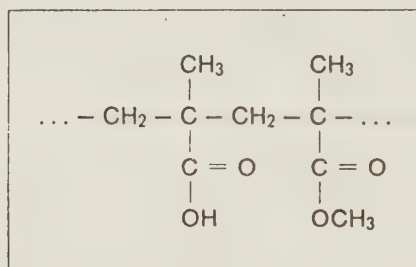
Verhältnis: Freie
Carboxylgruppen: Ester-
gruppen = 1 : 1



250 000

Eudragit® L 100

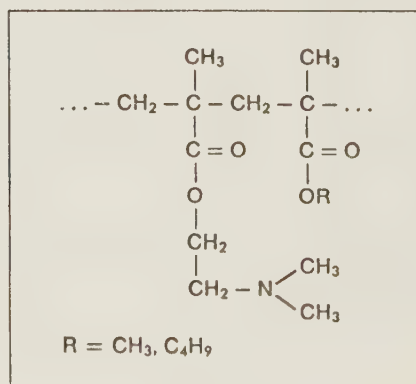
entspricht der
Dispersion
Eudragit® L 30 D



135 000

Eudragit® E 100

Copolymerisat mit
kationischem
Charakter



150 000

Tabelle 1: Fortsetzung

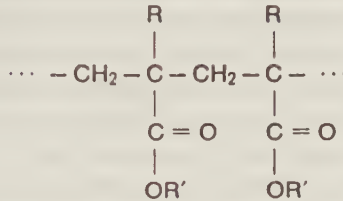
S u b s t a n z

F o r m e l

Mol.-Gew.

Eudragit® E 30 D

Copolymerisat mit
neutralem Charakter

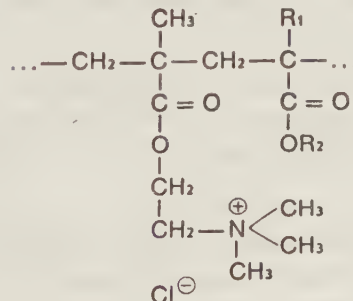


800 000

R = H, CH₃R' = CH₃, C₂H₅Eudragit® RS PM

Copolymerisat aus Acryl-
und Methacrylsäureestern
mit geringem Gehalt an
quartären Ammoniumgrup-
pen.

Verhältnis: Ammonium-
gruppen: (Meth)acryl-
säureestern = 1 : 40



150 000

R₁ = H, CH₃R₂ = CH₃, C₂H₅

Die Typen E, L und RS werden entweder in Form von Trockensubstanzen, als Lösungen in Mischungen organischer Lösungsmittel oder als wässrige Dispersionen angeboten. Lösungen der Polymer-substanzen in Aceton, Isopropanol, Dichlormethan usw. sind in letzter Zeit im Hinblick auf die in verstärktem Maße beachteten Umweltschutzbedingungen in Mißkredit geraten. Aus diesem Grunde wurde in den Fällen, in denen anionische Derivate im Rahmen dieser Arbeit verwendet werden sollten, Eudragit® L 100 in Alkalilauge gelöst und anschließend weiterverarbeitet. Weiterhin fand die wässrige Dispersion L 30 D und eine neue, speziell für die in dieser Arbeit behandelte Problematik entwickelte n e u t r a l e Dispersion, die chemisch dem Eudragit® E 30 D entspricht, Anwendung. Dieses Produkt wird im folgenden als

P M M A - O N

(= Für die Ophthalmologie geeignet, N = neutral)

bezeichnet und liegt als wässrige Dispersion mit einem Feststoffgehalt von 30 % vor.

Unabhängig davon wurde auch kationisches Eudragit® E 100 als Festsubstanz eingesetzt, um die mögliche Eignung als Grundlagenkomponente zu prüfen (8).

Außer dem a n i o n i s c h e n Eudragit® L in Form der Reinsubstanz, einer Lösung in organischem Lösungsmittel und der 30proz., wässrigen Dispersion, steht ein weiteres Produkt unter der Bezeichnung Eudispert® zur Verfügung. Es handelt sich ebenfalls um ein Polymerisat mit anionischem Charakter auf Basis von Methylmethacrylat und Methacrylsäure, das insbesondere für die Herstellung von Externa gedacht ist. Eudispert® wird mit verschiedenem Polymerisationsgrad vertrieben:

nv = niedrigviskos

mv = mittelviskos

hv = hochviskos

Die Molekulargewichte liegen im Bereich von 500.000 - 2.000.000.

Im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Auflösung dieses Produktes bei der Verarbeitung wurde nur die niedrigviskose Verbindung verwendet, um zu einer möglichst hohen Konzentration zu gelangen. Damit auf organische Lösungsmittel verzichtet werden konnte, wurde diese Substanz in eine 2proz. wässrige Lösung unter Zusatz von Ammoniak oder Natronlauge überführt und weiterverarbeitet.

Kompressionsverhalten:

Soweit die Eudragit[®]-Substanzen in Pulverform vorlagen, mußte die Möglichkeit einer Direkttablettierfähigkeit geprüft werden. Es stellte sich heraus, daß nur bei Eudragit[®] L 100 problemlos Komprimat gewonnen werden konnten. Als problematisch erwies es sich allerdings bei allen Kompressionsversuchen, kleine Komprimat mit einer geringen Steghöhe zu gewinnen, da naturgemäß die Dosierung bei geringfügig unter die Matrizenoberfläche gesenktem Unterstempel größere Gewichtsschwankungen zur Folge hatte. Daher wurde versucht, das Ausgangsmaterial in eine voluminöse Form zu überführen. Das Ziel einer Volumenzunahme bzw. Schüttvolumenzunahme wurde, wie später ausgeführt (Kapitel 6), prinzipiell erreicht.

Dazu wurden die Polymerengrundlagen folgenden Verfahren unterworfen:

- Der Sprühtrocknung
- der Polymerausfällung
- der Koazervation.

Parallel zu diesen Versuchen wurde auch eine Folie durch Trocknung einer ethanolschen Lösung gewonnen.

4.1. Verarbeitung der Ausgangsstoffe

4.1.1. Sprühtrocknung

- Mittels Zweistoffdüse

Die experimentellen Arbeiten vermittelten die Kenntnis, daß durch Sprühtrocknung von verschiedenen Eudragit®-Typen grundsätzlich pulverförmige hohlkugelartige Partikel resultieren (s. Tabelle 2). Für die Versuche wurde der Büchi 190 Mini-Spray eingesetzt. Zur Versprühung kamen ausschließlich wässrige Lösungen; auf den Einsatz organischer Lösungsmittel wurde vollständig verzichtet. Die Ausbeute betrug 65 bis 70 % und kann als relativ gut angesehen werden.

Bei den **a n i o n i s c h e n** Eudragit®-Typen konnte sowohl die wässrige Dispersion unmittelbar (A1/A2) als auch die Lösung von Eudragit® L 100 in 1N-NaOH (A13) problemlos in ein einwandfreies hohlkugelartiges Produkt überführt werden.

Ebenso gelang es beim **k a t i o n i s c h e n** Eudragit® E 100 eine Lösung in N-HCl (K2) zu versprühen, im Gegensatz zum **n e u t r a l e n** Eudragit® E 30 D in Form der wässrigen Dispersion (N), da in der gesamten Sprühapparatur eine ausgeprägte Filmbildung auftrat und kaum pulverförmige Partikel anfielen.

Bei Eudispert® wurde festgestellt, daß Lösungen dieser Substanz in Ammoniak oder Natronlauge durch Sprühtrocknung **n i c h t** verarbeitet werden können: Man erhält keine pulverförmigen Partikel, sondern einen Film in den unteren Zonen der Sprüheinrichtung.

Tabelle 2: Verschlüsselung der verarbeiteten Substanzen

Nummer	Substanz	LM	behandelt mit
A 1	Eudragit L 30 D 5 % / H ₂ O		s.d. (2)
A 2	Eudragit L 30 D 10 % / H ₂ O		s.d. (2)
A 3	Eudragit L 30 D 5 % / H ₂ O		Propylenglykol 5 % (LTS) s.d. (2)
A 4	Eudragit L 30 D 5 % / H ₂ O		Eudragit E 30 D 5 % (LTS) s.d. (2)
A 5	Eudragit L 30 D 5 % / H ₂ O		Triethylcitrat 0,8 % s.d. (2)
A 6	Eudragit L 30 D 5 % / H ₂ O		Diethylphthalat 0,8 % s.d. (2)
A 7	Eudragit L 30 D 5 % / H ₂ O		Pilocarpin-HCl 0,83 %
A 8	Eudragit L 30 D 6 % / H ₂ O		Pilocarpin-HCl 0,5 % s.d. (3)
A 9	Eudragit L 30 D 5 % / NaOH		H ₃ PO ₄ Ausfällen
A 10	Eudragit L 30 D 5 % / NaOH		HCl Ausfällen
A 11	Eudragit L 30 D 5 % / Trieth.		H ₃ PO ₄ Ausfällen
A 12	Eudragit L 100		Reinsubstanz
A 13	Eudragit L 100 1 % / n NaOH		s.d. (2)
A 14	Eudragit L 100 5 % / Eth. 60 %		Eudragit E 100 9 % / Eth. 60 % Ausfällen
A 15	Eudragit L 100 5 % / n NaOH		Eudragit E 100 9 % / n HCl Ausfällen
A 16	Eudragit L 100 1 % / n NaOH		Eudragit E 100 1 % / Pilocarp.-HCl 1 % / n HCl
A 17	Eudispert nv		Reinsubstanz
A 18	Eudispert nv 2 % / NH ₃		Salzsäure Ausfällen
A 19	Eudispert nv 2 % / NH ₃		Citronensäure Ausfällen
A 20	Eudispert nv 2 % / NH ₃		Phosphorsäure Ausfällen
A 21	Eudispert nv 2 % / NH ₃		Essigsäure Ausfällen
A 22	Eudispert nv 2 % / NaOH		Phosphorsäure Ausfällen
A 23	Eudispert nv 2 % / NaOH		Essigsäure Ausfällen
A 24	Eudispert nv 2 % / NaOH		Salzsäure Ausfällen
A 25	Eudispert nv 2 % / NaOH		Citronensäure Ausfällen
A 26	Eudispert nv 2 % / Eth. 80 %		Folie
K 1	Eudragit E 100		Reinsubstanz
K 2	Eudragit E 100 9 % / n HCl		s.d. (2)
N	Eudragit E 30 D 5 % / H ₂ O		s.d. (2)

s.d. (2) : sprühgetrocknet mit Zweistoffdüse

s.d. (3) : sprühgetrocknet mit Dreistoffdüse

(LTS) : Prozentgehalt bezogen auf Lackrockensubstanz

A: Anionisch / K: Kationisch / N: Neutral

(LM) : Lösungsmittel bzw. Dispersionsmittel

Trieth : Triethanolamin

- Mittels Dreistoffdüse

Nun kam eine wirkstoffhaltige Zubereitung zum Einsatz: Es wurde eine 0,5 % wässrige Lösung von Pilocarpin-HCl im inneren Kanal sowie eine wässrige Dispersion des anionischen Eudragit®-L 30 D - mit einem Feststoffanteil von 6 % - im mittleren Kanal im Verhältnis 1 : 4 mittels Preßluft von $1,6 \cdot 10^5$ Pa in einer Dreistoffdüse im Minispray-H0-Laborsprühtrockner mit einer Ausbeute von 52,4 % versprüht. Dabei wurde ein zumindest teilkristallines Produkt gewonnen (A8) (vgl. Kapitel 4.2.).

4.1.2. Polymerausfällung

Da die Sprühtrocknung mit gewissen Problemen behaftet ist, wie z.B. hohem Energieaufwand, und die Eudispert®-Typen durch Sprühtrocknung infolge Filmbildung in der Sprühapparatur nicht verarbeitet werden konnten, sollte die Frage geprüft werden, ob durch "Ausfällen" tablettierfähige Produkte erhalten werden können.

Beim Ausfällen wurden die alkalischen Lösungen von Eudragit®-L 30 D bzw. L 100 und von Eudispert® nv mittels einer Düse in ein Säurebad geleitet, wobei 5proz. Phosphorsäure, 3,5proz. Salzsäure, 2proz. Citronensäure und 2proz. Essigsäure eingesetzt wurden (A9-11, A18-25). Zur Vermeidung einer Fadenbildung wurde das Austreten der jeweiligen Polymerenlösung aus der Düse in das Fällungsbad unter kontinuierlichem Rühren mit einem Flüßgelührer vorgenommen, wodurch sphärische Teilchen von 10 bis 240 µm erhalten wurden, die röntgenamorph sind. Die Substanzen wurden mit Wasser nachgewaschen und anschließend getrocknet.

4.1.3. Koazervation

Als weitere Möglichkeit, den Sprühtrocknungsprozeß zu umgehen, wurde das pharmazeutisch gebräuchliche Verfahren der Koazervation (8,24) herangezogen. Dazu wurde Pilocarpin-HCl mit anionischem Eudragit® L 30 D alleine (A7) oder zusätzlich mit kationischem Eudragit® E 100 im Sinne einer Komplexkoazervation vereinigt (A16) und in beiden Fällen ein Präzipitat erhalten. Man kann sich das Auftreten folgender Komponenten vorstellen:

- NaCl
- Koazervat aus Pilocarpin und Eudragit® L
- Koazervat aus Eudragit® E und Eudragit® L.

Nach dem Trocknen mußte das Produkt im Mörser zerkleinert werden. Es fiel röntgenamorph an (vgl. Kapitel 4.2.).

Wird eine anionische Polymersubstanz - im vorliegenden Fall Eudragit® L 30 D - mit kationischen Wirkstoffen behandelt, so kann ein Koazervat resultieren. Eine experimentelle Prüfung der Frage, ob in dem vorliegenden System ohne die Anwendung der Sprühtrocknung ein Koazervat gewonnen werden kann, wurde in folgender Weise durchgeführt:

Die Dispersion wurde durch Zugabe von 1N-NaOH bei Zimmertemperatur in eine klare Lösung überführt und anschließend mit einer wässrigen Lösung von Pilocarpin-HCl versetzt. Dabei entstand sofort ein Präzipitat (A7), das nach 20minütigem Rühren abfiltriert und im Exsiccator getrocknet wurde. Das anfallende Produkt stellte eine grobkörnige Masse dar, die anschließend im Mörser zerkleinert werden mußte. Die Herstellung ist naturgemäß umständlich, da der Trocknungsprozeß länger dauert und eine Zerkleinerung erforderlich ist.

4.1.4. Einarbeitung von Weichmachern

Im Hinblick auf die spätere Anwendung als ophthalmologisch einsetzbare Tablette mußten auch Weichmacher im Zuge der Vorbehandlung der Polymerengrundlagen eingesetzt werden.

Weichmacher werden im allgemeinen Polymeren zugesetzt, um deren Sprödigkeit zu reduzieren, deren Flexibilität zu erhöhen und um eine glattere Tablettenoberfläche zu erhalten. Ob eine Beeinträchtigung der Verträglichkeit resultieren könnte, interessierte zunächst nicht. Dabei ist auch zu beachten, daß Weichmacher zusätzlich noch andere Eigenschaften der Tabletten beeinflussen können, wie Wasserdampfdurchlässigkeit, Gasdurchlässigkeit, Zerfall der Tablette, Stabilität usw. (60,67,68,69,70).

Folgende Substanzen wurden jeweils in 10proz. Konzentration, bezogen auf die Lacktrockensubstanz (LTS), eingesetzt:

- Propylenglykol
- Triethylcitrat
- Diethylphthalat.

Weichmacher wirken bekanntlich unter der Prämisse, daß sie mit den Polymeren mischbar sind, indem sie sich zwischen die Polymerketten des Filmbildners einlagern und dadurch Wechselwirkungsmöglichkeiten der Polymerketten untereinander erniedrigen. Es entsteht ein Nebenvalenzgel, in dem die Weichmacher-Moleküle jedoch nicht fest lokalisiert sind, sondern ein dynamisches Gleichgewicht zwischen

- Weichmacher/Polymersegment-,
- Polymersegment/Polymersegment-
- und Weichmacher/Weichmacher-Kontakten

besteht (57,58,59,60).

Die Weichmacher-Moleküle erhöhen folglich die Beweglichkeit der Polymerketten (43), indem einmal Kettensegmente weiter auseinander geschoben werden oder aber durch molekulare Effekte, in-

dem beispielsweise die mittlere Kettenformation geändert wird. Durch die erhöhte Segmentbeweglichkeit sinkt die Glasübergangstemperatur des Systems, so daß eine Filmbildung leichter ablaufen kann (64). Dies kann sich bei der Sprühtrocknung allerdings als recht problematisch erweisen (vgl. Kapitel 11.1.).

Die Glasübergangstemperatur ist die Temperatur, bei der ein Übergang aus dem glasartigen Zustand in den viskoelastischen Zustand erfolgt. Im glasartigen Zustand sind die Makromoleküle weitgehend unbeweglich, d.h. eingefroren. Oberhalb der Glasübergangstemperatur führen die Kettensegmente fortwährend Brown'sche Bewegungen aus, wodurch eine erhöhte Deformierbarkeit der Filmmatrix entsteht (61).

4.2. Physikalisch-chemische Untersuchungen der Grundlagenpolymeren

- PMK

Wie Tabelle 3 ausweist, wurden polarisationsmikroskopische, röntgendiffraktometrische und thermoanalytische Untersuchungen durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen war die Prüfung der Frage, ob durch eine spezifische Vorbehandlung der Polymethacrylsäurederivate isotrope oder anisotrope Produkte erhalten werden. Im Hinblick auf die spätere Anwendung sollte insbesondere den isotropen Substanzen - falls sie eine hinreichende Stabilität aufweisen - der Vorzug gegeben werden, da Reizerscheinungen bei derartigen Substanzen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in geringerem Maße zu erwarten sind. In der tabellarischen Aufstellung ist nicht nur Isotropie und Anisotropie bei polarisationsmikroskopischer Betrachtung, sondern auch eine Angabe der Partikeldurchmesser aufgeführt. Es fällt auf, daß die Partikelgrößen bei der Sprühtrocknung im Büchi 190 Mini-Spray in Ober-

Tabelle 3: Physikalisch-chemische Kennzahlen der in
Tabelle 2 aufgeführten Substanzen

Nummer	PMK	D (μm)	RD
A 1	isotrop	2 - 20	amorph
A 2	isotrop	2 - 20	amorph
A 3	isotrop	4 - 20	amorph
A 4	isotrop	2 - 20	amorph
A 5	isotrop	2 - 20	amorph
A 6	isotrop	2 - 20	amorph
A 7	anisotrop	6 - 20	amorph
A 8	isotrop	4 - 10	amorph
A 9	anisotrop	60 - 240	amorph
A 10	anisotrop	40 - 160	amorph
A 11	anisotrop	160 - 400	Reflexe
A 12	isotrop	25 - 50	amorph
A 13	anisotrop	2 - 10	Reflexe
A 14	isotrop	4 - 5	amorph
A 15	anisotrop	12 - 60	amorph
A 16	teilw. isotrop	20 - 60	teilw. amorph
A 17	isotrop	5 - 100	amorph
A 18	isotrop	20 - 200	amorph
A 19	isotrop	20 - 100	amorph
A 20	isotrop	20 - 200	amorph
A 21	isotrop	20 - 200	teilw. amorph
A 22	anisotrop	10 - 50	amorph
A 23	anisotrop	10 - 50	teilw. amorph
A 24	anisotrop	10 - 60	amorph
A 25	anisotrop	40 - 40	amorph
A 26	Folie!		Folie
K 1	nicht möglich	zu grobkörnig	nicht möglich
K 2	isotrop	2 - 20	amorph
N	nicht möglich, Film		

D : Teilchendurchmesser
PMK : Polarisationsmikroskop
RD : Röntgendiffraktogramm

einstimmung mit früheren Erkenntnissen verhältnismäßig fein sind, nämlich 20 bis 70 μm , während demgegenüber beim Ausfällen in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen auch größere Partikel erhalten werden.

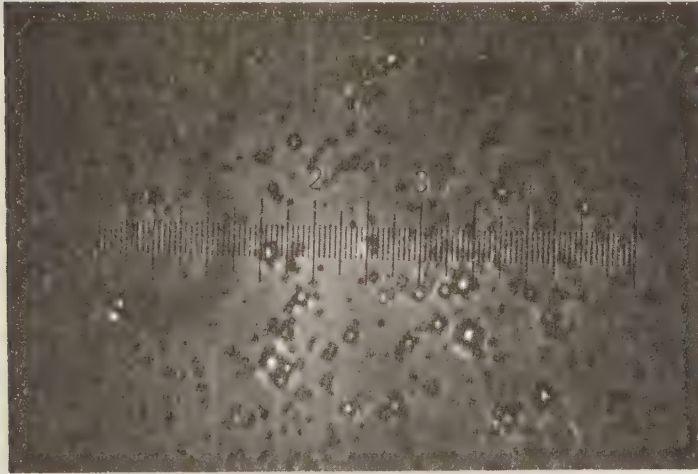


Abb. 4 Eudragit® L 30 D mittels Zweistoffdüse sprühgetrocknet

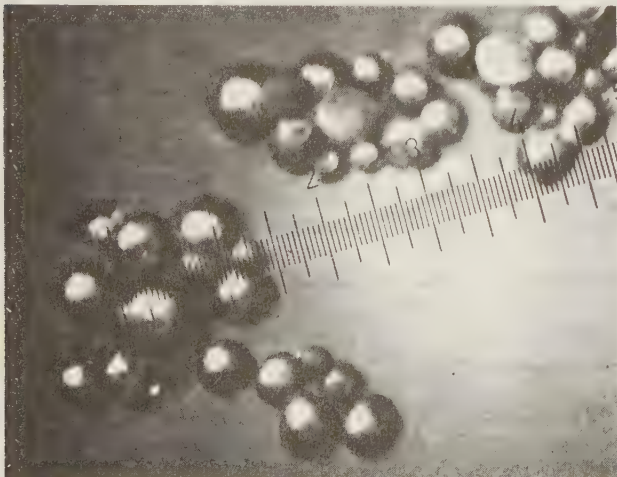


Abb. 5 Eudispert® nv in Citronensäure gefällt

- RD

Es ist zu beachten, daß die polarisationsmikroskopische und röntgendiffraktometrische Untersuchung nicht immer analoge Ergebnisse liefert. Der Ordnungszustand wird deutlicher durch die Röntgenbeugungsuntersuchung nachgewiesen als durch die optische Betrachtung im Polarisationsmikroskop.

Wie Tabelle 3 ferner ausweist, wurden nur in wenigen Fällen schwache Röntgeninterferenzerscheinungen nachgewiesen:

Bei Eudispert[®] nv nach dem Ausfällen einer Lösung mit Ammoniak (A21)(s. Abb. 6) in ein 2proz. Essigsäure-Bad und bei Verarbeitung der Natriumsalze (A23).

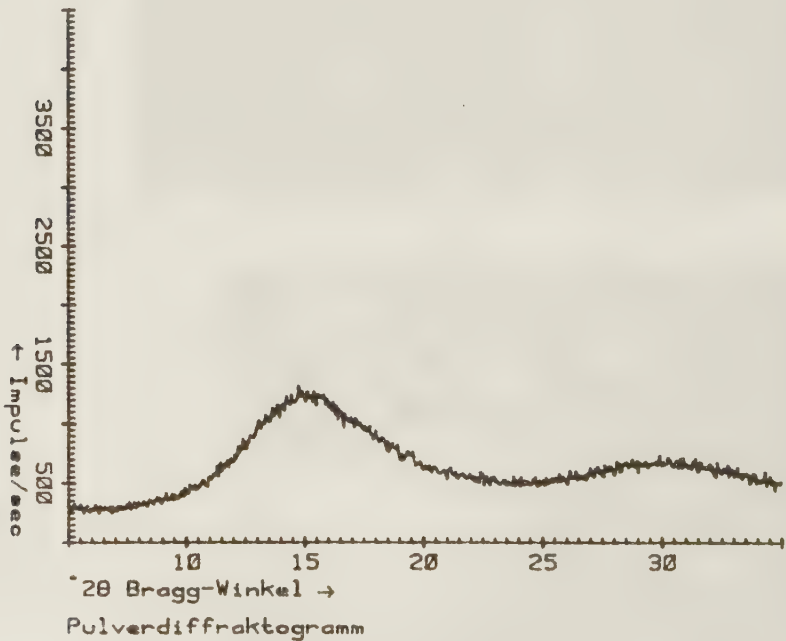


Abb. 6 Eudispert[®] nv mit Essigsäure ausgefällt (A21)

Normalerweise wird sowohl durch Sprühtrocknung als auch durch das Ausfällen ein röntgenamorphes Produkt gewonnen.

Amorphe Substanzen erhält man durch gemeinsame Versprühung von Eudragit® L 30 D und Pilocarpin-HCl mittels Dreistoffdüse (A8).

Wird in analoger Weise ohne Versprühung mit Eudragit® L 30 D und Pilocarpin-HCl ein Koazervat (A7) hergestellt, so ist das resultierende, grobe Präzipitat nach dem Trocknen im Mörser fein zu mahlen. Hierbei tritt eine röntgenamorphe Substanz in Erscheinung (Abb. 7), die im RD genauso aussieht wie A8.

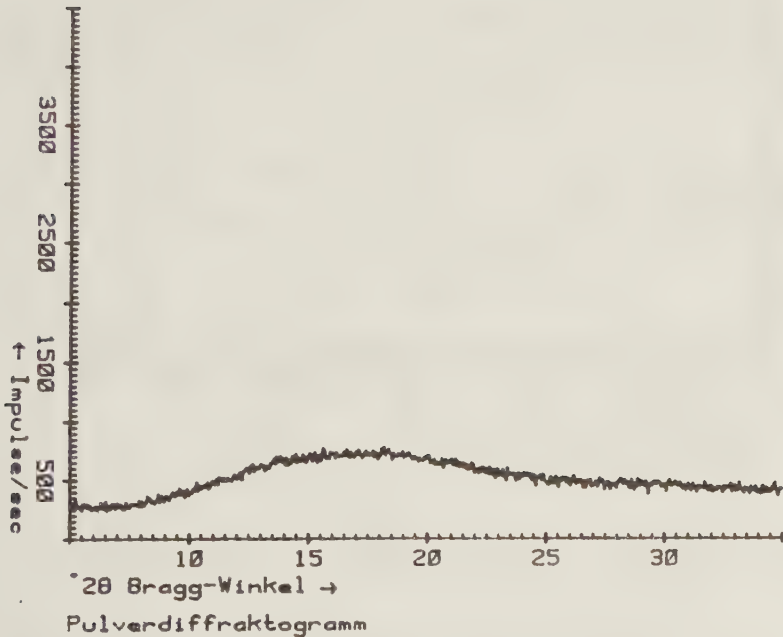


Abb. 7 Pilocarpin-HCl 0,8 % in Eudragit® L 30 D 5 % (A7) koazerviert

Das Koazervat aus Eudragit® L, Eudragit® E und Pilocarpin-HCl (A16) hingegen fällt teilweise röntgenamorph an (Abb. 8) mit zwei ausgeprägten Peaks bei 27° und $31^{\circ} 2\theta$.

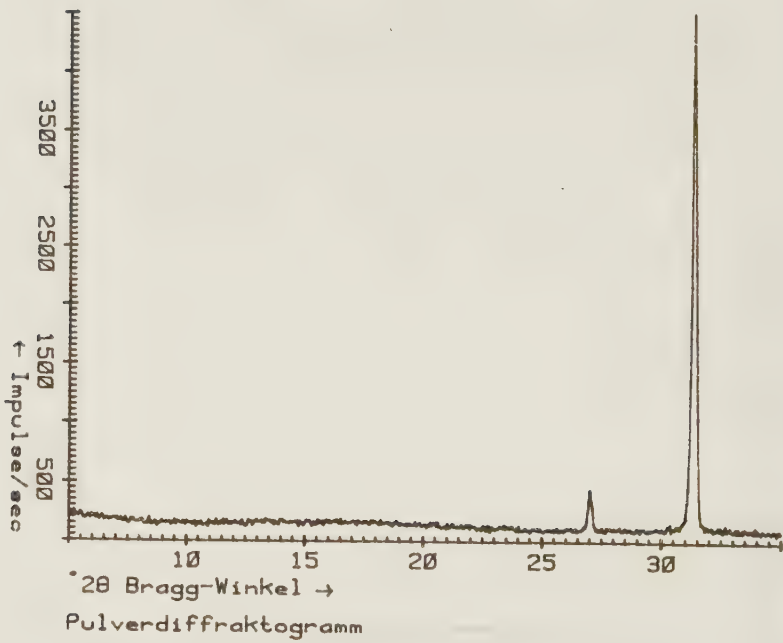


Abb. 8 Eudragit® E 1 % + Eudragit® L 1 % + Pilocarpin-HCl 1 %
koazerviert (A16)

- DTA

Zur Kennzeichnung von Polymeren können differentialthermoanalytische Untersuchungen erfolgreich herangezogen werden (1,5). So gelingt es darüber hinaus in vielen Fällen, Unterschiede der DTA-Kurven in Abhängigkeit von der Vorbehandlung der Produkte darzustellen.

Beim Studium der DTA-Kurven von PMMA-Produkten fällt auf, daß die reinen anionischen Eudragit -Typen:

- Eudragit® L 100 (A12), (1. Probe, Abb. 9) und
- sprühgetrocknetes Eudragit® L 30 D (A1), (1. Probe, Abb. 11)

bei ca. 210 °C einen deutlich ausgeprägten endothermen Erweichungspeak aufweisen.

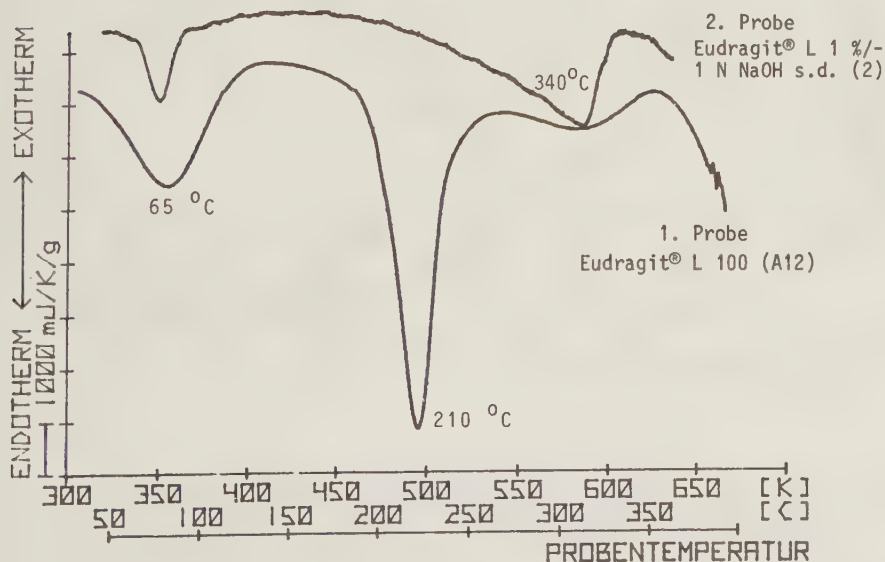


Abb. 9

Ebenso tritt bei ca. 65°C ein endothermes Signal auf, das vom jeweiligen Wassergehalt - ca. 4 %, mittels Thermogravimetrie ermittelt - der Probe herrühren könnte. Dazu wurde sprühgetrocknetes Eudragit[®] L 30 D (A1) mit einer Aufheizrate von $5^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde erneut auf 250°C aufgeheizt (s. Abb. 10).

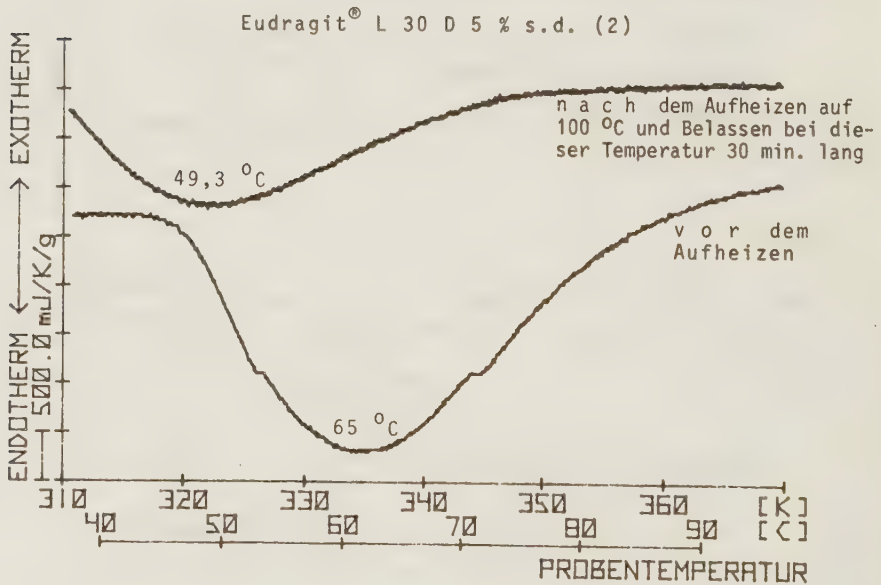


Abb. 10

Dabei stellte sich heraus, daß sich der Kurvenverlauf nur im Bereich bis 60°C ändert: Der Peak, der als endothermes Signal vor dem Aufheizen bei $60,1^{\circ}\text{C}$ auftrat, erscheint nach dem Aufheizen bei $49,3^{\circ}\text{C}$. Der endotherme Peak bei ursprünglich 60°C

stellt somit ziemlich sicher keinen r e i n e n Wasserpeak dar, sondern es ändert sich bei Zufuhr von Wärme außerdem das Polymerengefüge.

Betrachtet man weiter die DTA-Kurve des ursprünglichen Sprühproduktes (1. Probe (A1), Abb. 11), so fällt eine leichte endotherme Auslenkung bei $136,5^{\circ}\text{C}$ auf, die nach Zusatz von 10 % Propylenglykol als Weichmacher, bezogen auf die Lacktrockensubstanz (2. Probe (A3), Abb. 11) ausgeprägter wird.

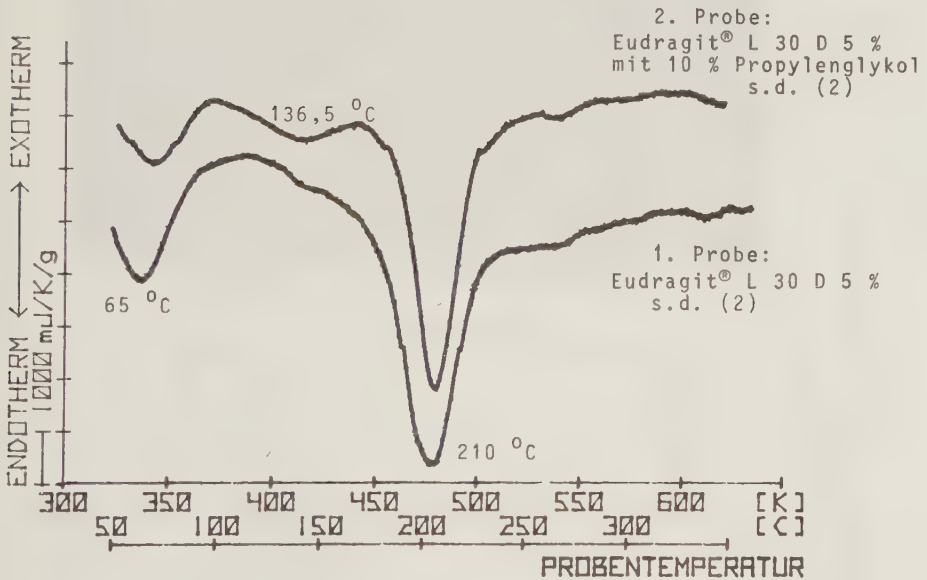


Abb. 11

Dieses Signal stellt laut Herstellerangaben (11) die Glasübergangstemperatur dar.

Beim Überschreiten der Glasübergangstemperatur ändern sich bei teilkristallinen oder amorphen Polymeren viele physikalische Eigenschaften, so z.B. auch das Elastizitätsmodul. Daher ist es sinnvoll, die Glasübergangstemperatur durch Erfassen von Torsionsschwingungsspektren zu bestimmen (43). Diese Untersuchungsmethode konnte aber nicht durchgeführt werden, da mir keine Torsionsapparatur zur Verfügung stand.

Das Natriumsalz des anionischen Eudragit[®] (A13) zeigte gegenüber reinem Eudragit[®] L 100 eine deutliche Veränderung: Bei etwa 340 °C tritt der Erweichungspeak in Erscheinung (2. Probe, Abb. 9).

Das kationische Eudragit[®] E 100 (K1) zeigt ein anderes Erweichungsverhalten: Zwischen 280 - 300 °C erscheint ein endothermes Signal (Abb. 12).

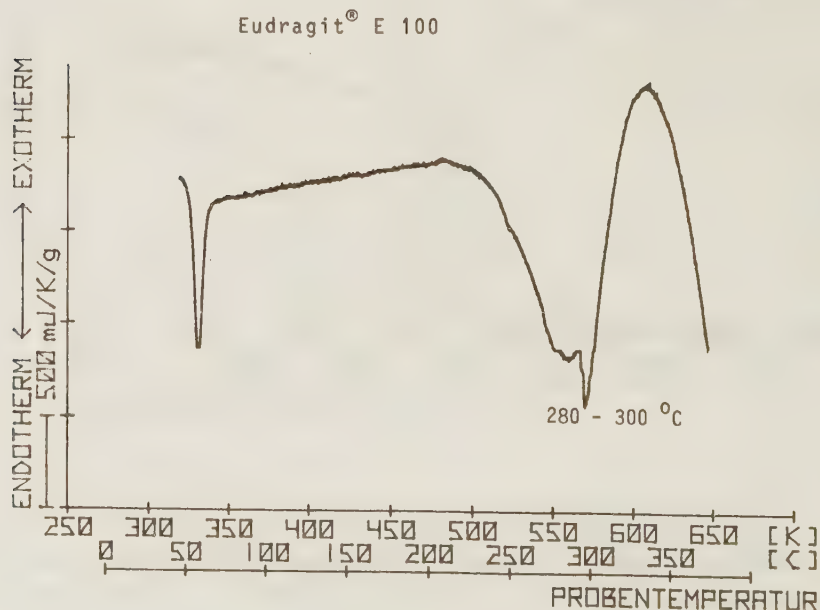


Abb. 12

Es unterscheidet sich ebenfalls der neutrale Ester Eudragit® - E 30 D (N) nach dem Versprühen, was insofern problematisch war, als eine ausgeprägte Filmbildung in der Sprühapparatur auftrat; für die DTA-Untersuchung wurden mehr oder weniger unregelmäßige Partikel verwendet (Abb. 13).

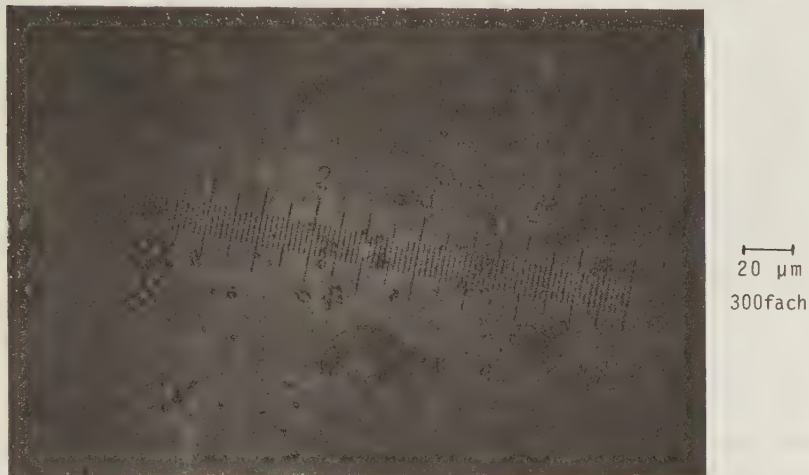


Abb. 13 Eudragit® E 30 D (PMK)

Man erkennt außer dem endothermen Erweichungspeak bei etwa 370 °C auch ein exothermes Signal bei etwa 180 °C (Abb. 14).

Betrachtet man die Substanz im Heiztischpolarisationsmikroskop, so stellt man fest, daß der isotrope Zustand in einen anisotropen bei etwa 180 °C wechselt. Das bedeutet, daß sich das ungeordnete Molekül in einen geordneten Zustand wandelt, um bei weiterer Energiezufuhr in Form von Wärme wieder isotrop zu erscheinen.

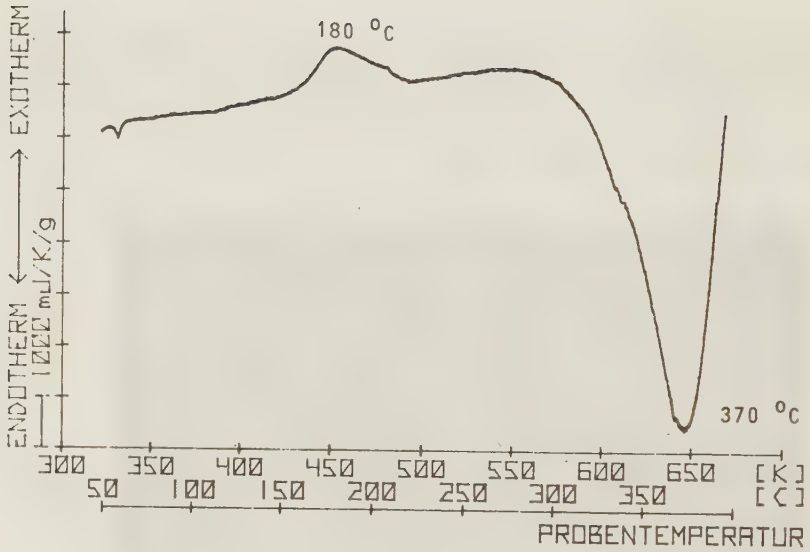


Abb. 14 Eudragit® E 5 % s.d. (2)

Wenn nun ein Produkt vorliegt (A16), das aus a n i o n i -
s c h e m Eudragit® L 100 und k a t i o n i s c h e m Eu-
dragit® E 100 unter Zusatz von P i l o c a r p i n - H C l
besteht, so erkennt man bei ca. 60 °C einen schwach ausgepräg-
ten Peak sowie bei ca. 240 °C den deutlich sichtbaren Erwei-
chungspunkt (Abb. 15).

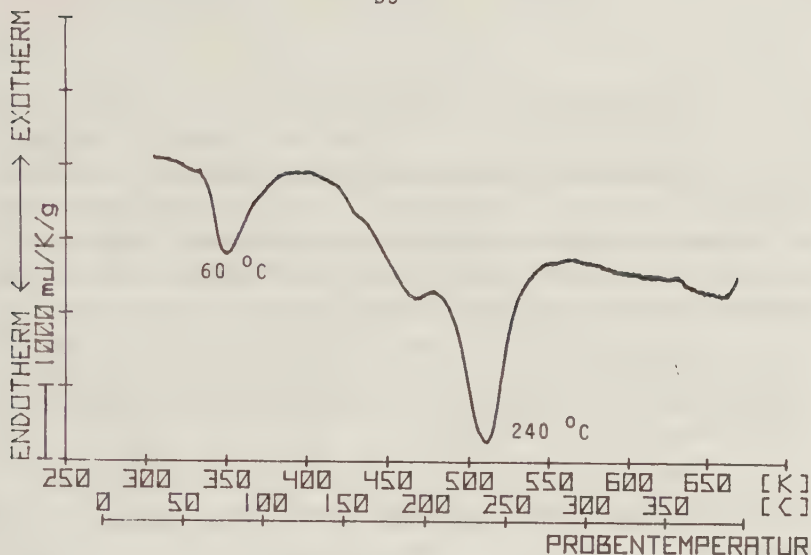


Abb. 15 Eudragit® E 1 % mit Pilocarpin-HCl 1 % und Eudragit® L 30 D 1 % umgesetzt

4.3. Diskussion von Kapitel 4

Es wurden anionische, kationische und nichtionische Eudragit®-Typen sowohl alleine als auch in Mischung versprüht, ausgefällt bzw. "versponnen" und koazerviert. In allen Fällen konnte auf organische Lösungsmittel verzichtet und aus wässrigen Lösungen die Feststoffe oder Polymeren verarbeitet werden.

Nur das Verfahren der Sprühtrocknung brachte befriedigende Ergebnisse. Diese Tatsache ist im Hinblick auf die beabsichtigte Gewichtseinheitlichkeit kleiner Komprimat mit geringer Steghöhe sehr günstig.

Die Herstellungsmethoden: Ausfällen und Koazervation erwiesen sich als zu umständlich und lieferten in den meisten Fällen keine diskreten Partikel. Für die weitere Verarbeitung von Ausgangsstoffen kam deshalb nur noch das Versprühen der Grundlagen zum Einsatz.

5. Wirkstoffe

5.1. Ophthalmologisch relevante Arzneistoffe

Als Pharmaka für ophthalmologische Zubereitungen - u.a. auch für die zu entwickelnden Komprimate - kommen Substanzen aus folgenden Wirkstoffgruppen zum Einsatz:

- A n t i b a k t e r i e l l e W i r k s t o f f e ,
wie z.B. β -Lactamantibiotika, Tetracycline, Chloramphenicol, Neomycin, Sulfonamide.
- A n t i h i s t a m i n i k a ,
wie Pyrilamin, Tetrahydrazolin, Antazolin.
- A n t i p h l o g i s t i k a ,
z.B. Cortison, Prednisolon, Indomethacin.
- M i o t i k a ,
wie Pilocarpin, Physostigmin.
- M y d r i a t i k a ,
z.B. Atropin, Homatropin, Hydroxyamphetamin.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Trägersysteme für die Behandlung vorwiegend chronischer Augenleiden entwickelt werden. Eine typische Erkrankung stellt der grüne Star bzw. das Glaukom dar, so daß Pilocarpin als Modellsubstanz gewählt wurde.

Charakteristisch für das Glaukom ist die Erhöhung des intraokularen Druckes. Als p r i m ä r bezeichnet man ein Glaukom, wenn die Ursache unbekannt ist, als s e k u n d ä r gewöhnlich dann, wenn es als Folge eines anderen Augenleidens entsteht. Über die weitere klinische Unterteilung der verschiedenen Glaukomformen herrschen Meinungsverschiedenheiten (92). Als sicher kann gelten, daß zumindest bei einem Teil der Patienten der Abfluß des Kammerwassers behindert ist. Durch eine Verkleinerung des Winkels der vorderen Augenkammer wird der Schlemm'sche Kanal eingeengt, man spricht von einem " d r o h e n d e n

W i n k e l b l o c k g l a u k o m ". Da im Auge das durchfließende Minutenvolumen etwa 2 - 6 μ l, d.h. etwa 1 - 2 % des Kammerwassers beträgt, wird verständlich, daß Produktion und Abfluß von Kammerwasser gut aufeinander abgestimmt sein müssen. Falls durch Pharmaka eine Behinderung - z.B. durch Atropin - bzw. eine Eröffnung des Abflusses - z.B. durch Pilocarpin - erfolgt, kann dies innerhalb weniger Minuten zu Druckänderungen führen. Unter differentialtherapeutischen Gesichtspunkten ist es wichtig, zwischen einem Glaukom mit engem Kammerwinkel, dem "drohenden Winkelblockglaukom", und einem Glaukom mit normal weitem Kammerwinkel - dem " p r i m ä r c h r o n i s c h e n O f f e n w i n k e l g l a u k o m " zu unterscheiden.

Parasympathomimetika als Therapeutika wirken besonders intensiv, wenn der Abfluß des Kammerwassers bei einem e n g e n Kammerwinkel behindert ist. Durch Erregung der beiden glatten Muskeln, einer in der Iris, einer im Ziliarkörper, des Musculus sphinkter pupillae und des Musculus ciliaris, wird einerseits die Pupille verengt, andererseits der Kammerwinkel entfaltet und der Abfluß des Kammerwassers erleichtert (Abb. 16).

Außerdem vermutet man, daß Parasympathomimetika die Bildung von Kammerwasser hemmen.

Zur Behandlung des primären Glaukoms wird als Parasympathomimetikum in erster Linie Pilocarpin in 0,5- bis 2proz. wässriger oder 2proz. öligem Lösung in den Bindehautsack eingeträufelt.

Nachteilig bei der Pilocarpintherapie ist, daß durch die Kontraktion des Ziliarmuskels der Aufhängeapparat der Linse entspannt und damit die Linse stärker gewölbt wird. D.h., das Auge wird auf den Nahpunkt akkommodiert. Dies führt zu vorübergehenden Sehstörungen im Sinne einer B r e c h u n g s - kurzsichtigkeit (B r e c h u n g s - Myopie) (93).

Ein weiterer Nachteil ist in der häufigen Applikation von wäßrigen Pilocarpinaugentropfen zu sehen, wenn eine weitgehend konstante Augeninnendrucksenkung erzielt werden soll.

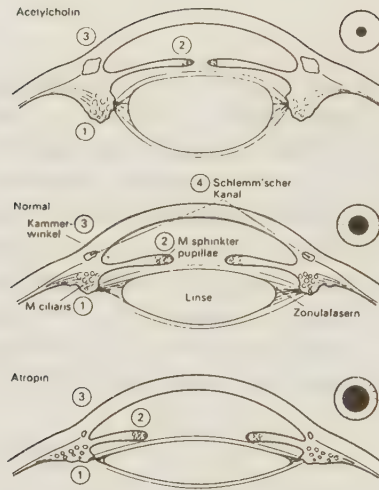


Abb. 16 Schematische Darstellung der Wirkung von Parasympathomimetika und Parasympatholytika am Auge.

Parasympathomimetika verursachen eine Kontraktion des M. ciliaris (1) und des M. sphinkter pupillae (2).

Die Folge ist:

- a) Erschlaffung der Zonulafasern und Rundung der Linse; Akkomodationsschwäche (keine Einstellung auf die Ferne).
- b) Verkleinerung der Pupille (Miosis).
- c) (3) Erweiterung des Kammerwinkels.
- (4) Eröffnung des Schlemm'schen Kanals; Erleichterung des Abflusses von Kammerwasser (Therapie bei Glaukom).

Parasympatholytika verursachen eine Erschlaffung des M. ciliaris (1) und des M. sphinkter pupillae (2).

Die Folge ist:

- a) Anspannung der Zonulafasern und Abflachung der Linse; Akkomodationsschwäche (keine Einstellung auf die Nähe).
- b) Vergrößerung der Pupille (Mydriasis).
- c) (3) Verengung des Kammerwinkels.
- (4) Behinderung des Abflusses für das Kammerwasser durch Einengung des Schlemm'schen Kanals (Auslösung eines Glaukomanfalles).

5.2. Galenische Verarbeitung zu Zwischenprodukten

Pilocarpin-HCl wurde - wie in Kapitel 4.1.1. beschrieben - einmal im Zuge der Sprühtrocknung mittels Dreistoffdüse in Eudragit[®] L 30 D - das als 5proz. wässrige Dispersion vorlag - eingearbeitet (A8). Das Röntgendiffraktogramm wies ein amorphes Produkt aus.

Außerdem wurden - allerdings sehr unbefriedigende - Produkte gewonnen, wenn man Pilocarpin-HCl der K o a z e r v a t i o n unterwarf:

Der Wirkstoff wurde wiederum mit Eudragit[®] L 30 D allein umgesetzt (A7, Abb. 7) oder zusätzlich zum anionischen Eudragit[®] L mit dem kationischen Eudragit[®] E 100 vereinigt (A16, Abb. 8).

6. Bestimmung der pulvertechnologischen Kennzahlen

Im Hinblick auf eine reproduzierbare Tablettierfähigkeit mußten die Pulvereigenschaften der beschriebenen Substanzen geprüft werden. Aus Tabelle 5 geht hervor, daß Produkt A1, das eine Pulversubstanz darstellt, sowie koazerviertes Produkt A12 am wenigsten voluminös in Erscheinung treten. Die durch Verdunstung im Rotationsverdampfer gewonnene Substanz A9 ist ebenfalls etwas weniger voluminös als sämtliche Sprühprodukte; indessen sind die erhaltenen Daten für Schüttgewicht, Schüttvolumen usw. durchaus größenordnungsmäßig mit denen der Sprühprodukte vergleichbar, da durch die Verdunstung im Rotationsverdampfer auch eine von Kanälen und Hohlräumen durchsetzte Substanz entsteht. Interessant ist also die Beobachtung, daß man durch Koazervation Substanzen mit einem verhältnismäßig hohen Schüttgewicht erhalten kann (A12).

Für das vorliegende Vorhaben ist aber gerade die Verarbeitung voluminöser Massen eine Voraussetzung, um kleindimensionierte Tabletten mit zufriedenstellender Gewichtseinheitlichkeit zu erhalten. Das heißt, durch ein verhältnismäßig voluminöses Produkt kann eine Matrize bei tiefgezogenem Stempel in der Größenordnung von ca. 5 mm gut gefüllt werden. Gravierende Unterschiede zwischen den einzelnen Sprühtrocknungsprodukten bestehen indessen nicht. Ein Schüttgewicht (g/ml) von 0,2 bis 0,35 dürfte für den vorliegenden Zweck vorteilhaft sein. Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß mit einer Volumenzunahme auch die Fließeigenschaften beeinträchtigt werden. Die Bestimmung der Böschungswinkel hat daher nur bei dem koazervierten Präparat (A12) einen verhältnismäßig günstigen Wert ergeben.

In unserem Arbeitskreis konnte bereits früher nachgewiesen werden, daß sehr schlecht fließende Massen auf Tablettiermaschinen, insbesondere auf Rotationsschnellläufern, auch mit einem Böschungswinkel von über 50° unter Beachtung bestimmter maschinentechnischer Voraussetzungen und bei Anwendung entsprechender Preßhilfen noch mit befriedigenden Ergebnissen komprimiert werden können (11,12,13,14,15).

Tabelle 4: Aufschlüsselung der verwendeten Substanzen

A 1 :	Eudragit L 100	
A 2 :	Eudragit L 30 D 10 % s.d. (2)	
A 3 :	Eudragit L 30 D 5 % s.d. (2)	
A 4 :	Eudragit L 100 1 % / N NaOH s.d. (2)	
A 5 :	Eudragit L 30 D 5 % + Eudragit E 30 D 0,8 % s.d. (2)	
A 6 :	Eudragit L 30 D 5 % + Propylenglykol 0,8 % s.d. (2)	
A 7 :	Eudragit L 30 D 5 % + Triethylcitrat 0,8 % s.d. (2)	
A 8 :	Eudragit L 30 D 5 % + Diethylphthalat 0,8 % s.d. (2)	
A 9 :	Eudragit L 100 5 % / Ethanol 60 % Rotationsverdampfer	
A 10 :	Eudragit L 100 9 % / N HCl s.d. (2)	
A 11 :	Eudragit L 30 D 6 % + Pilocarpin-HCl 0,5 % s.d. (3)	
A 12 :	Eudragit E 100 1 % + Eudragit L 30 D 1 % / N NaOH + Pilocarpin 1 % / 2 HCl	
A 13 :	NaCl kristallin	

s.d. = mittels Zweistoffdüse (= 2)
bzw.

Dreistoffdüse (= 3)
versprüht.

Tabelle 5: Bestimmung des Schüttgewichts, Schüttvolumens, Böschungswinkels, Stampfvolumens und Stampfgewichts der in Tabelle 4 aufgeführten Substanzen

Substanz	Schüttgew. R (g / ml)	Schüttvol. (ml / g)	Böschungswinkel	Stampfvol. (ml/100 g)	Stampfgew. (g / ml)
A 1	0,52	1,94	48,0°	175	0,57
A 2	0,25	3,94	66,7°	536	0,38
A 3	0,23	4,32	60,1°	341	0,29
A 4	0,20	4,89	57,7°	320	0,76
A 5	0,20	4,92	65,9°	380	0,26
A 6	0,31	3,21	66,9°	239	0,42
A 7	0,188	5,33	64,9°	372	0,27
A 8	0,21	4,83	58,0°	364	0,23
A 9	0,35	2,88	53,3°	262	0,38
A 10	0,24	4,18	65,8°	339	0,29
A 11	0,22	4,52	58,3°	255	0,39
A 12	0,54	1,90	45,8°	194	0,52
A 13	1,12	0,89	38,9°	78	1,29

7. Herstellung von PMMA-Preßlingen mit geringer Steghöhe

Zur Komprimierung wurde eine instrumentierte Exzenterpresse, Exakta 1 der Fa. Fette, mit 9-mm Stempeln, flach, ohne Facette eingesetzt. Mit definierter Preßkraft von 3 bis 15 kN resultierten Komprimat mit einer Einzeldosierung von 20 mg und einer Steghöhe von 0,3 mm.

Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Danach ist die Verpreßbarkeit in den Fällen besonders günstig, in denen Eudragit[®] L 30 D versprüht wurde.

Das gilt auch für die Versuche A3 und A8, bei denen die Substanz Zusätze von Propylenglykol oder Pilocarpin-HCl enthalten. Alle auf feuchtem Weg gewonnenen Ausgangssubstanzen waren schlecht oder überhaupt nicht verpreßbar.

In der Tabelle ist auch die jeweils aufgewendete Preßkraft mit angegeben.

Tabelle 6: Verpreßbarkeit der in Tabelle 2 aufgeführten Substanzen

Nummer	Preßling (mg)	Verpreßbarkeit	Preßkraft (kN)
A 1	20	sehr gut	3,5 / 10
A 2	20	sehr gut	3,5 / 10
A 3	30	sehr gut	10
A 4	30	sehr gut	10
A 5	30	sehr gut	10
A 6	30	sehr gut	10
A 7	30	schlecht	10
A 8	20	sehr gut	3,5 / 12
A 9	30	schlecht	12
A 10	20	schlecht	10
A 11	20	schlecht	10 (wird feucht)
A 12	20	gut	10
A 13	20	sehr gut	3,5 / 10
A 14		nicht verpreßbar	
A 15	20	schlecht	10
A 16	20	schlecht	15
A 17		nicht verpreßbar	
A 18		nicht verpreßbar	
A 19		nicht verpreßbar	
A 20		nicht verpreßbar	
A 21		nicht verpreßbar	
A 22	30	sehr schlecht	15 (wird feucht)
A 23	30	sehr schlecht	10 (Geruch nach CH_3COOH)
A 24	30	sehr schlecht	10
A 25	30	sehr schlecht	10
A 26		Folie!	
K 1		nicht verpreßbar	
K 2	30	mittelmäßig	10
N		nicht verpreßbar	

8. Keimgehalt von Ausgangsstoffen und Komprimaten

Da für Ophthalmika immer Sterilität zu fordern ist, wurden lt. Impfplan (Abb. 17) für die Ausgangssubstanzen und die fertigen Komprimata Keimzahlbestimmungen durchgeführt. Für diese Prüfungen wurde der MPN (Most-Probable-Number)-Test angewendet. Hierbei sollte der Keimgehalt der verschiedenen Produkte nach der USP XIX-Methode bestimmt werden (10).

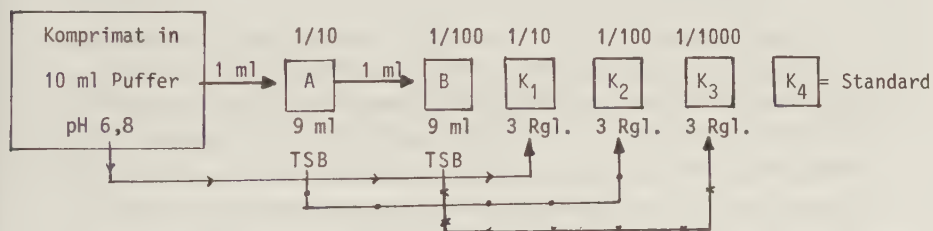


Abb. 17 Impf-Plan (MPN-Test/USP XIX)

K = Kolonne zu je drei Reagenzgläser mit 9 ml TSB

Puffer = Sörensen-Puffer von pH 6,8

Verdünnung: 1/10 1/100 1/1000

TSB = Tryptone Soya Broth-Nährmedium.

Es zeigte sich, daß in allen Fällen keimfreie Produkte erhalten wurden. Dies gilt sowohl für die verwendeten Ausgangsprodukte als auch für die mit der Exzentermaschine gewonnenen Komprimata. Daraus geht ferner hervor, daß unter den angewendeten Bedingungen eine Sekundärkontamination sicher ausgeschlossen wurde.

9. Verträglichkeitsprüfungen wirkstofffreier PMMA-Komprimate

9.1. Anionische PMMA-Polymere: Prüfung am Kaninchen

Nachdem die wichtigsten technologischen und physikalisch-chemischen Aspekte geklärt waren, mußte die Verträglichkeit von ophthalmologischen Komprimaten anhand von Tierversuchen untersucht werden. Es wurden drei Albino-Kaninchen - davon zwei weibliche und ein männliches - mit einem durchschnittlichen Gewicht von 4,5 kg als Versuchstiere verwendet.

Zunächst wurde eine 10proz. Suspension aus sprühgetrocknetem Eudragit® L 30 D in Liquifilm® aseptisch hergestellt und die Suspension den Tieren in den Bindehautsack zur orientierenden Prüfung der Frage eingetropft, ob die Substanz per se Hornhautschäden hervorruft.

Liquifilm® stellt eine 1,4proz., sterile Lösung von Polyvinylalkohol dar, die unter Zusatz von 0,5 % Chlorbutanol konserviert wurde. Sie ist als künstliche Tränenflüssigkeit im Handel und wird vor allem von Trägern harter Kontaktlinsen zur Verbesserung der Verträglichkeit benutzt.

Es trat bei den Tieren keine Bindehautrötung und keine Binde- bzw. Hornhautschädigung auf. Die Untersuchung erfolgte unter Verwendung eines Augenspiegels durch einen Augenarzt. Insgesamt betrug die Prüfdauer 6 Stunden, die Nachkontrolle wurde jeweils nach 24 Stunden vorgenommen. Daraufhin erfolgte die entscheidende Prüfung, indem den Tieren flache, nierenförmige Komprimate mit einer maximalen Längenausdehnung von 12 mm und einem Einzelgewicht von 20 mg, bestehend aus 10proz. **a n i o n i s c h e m** Eudragit® L 30 D s.d.(2) - mit 6 kN und den Augenstempeln von Prütting (1) verpreßt - in den unteren Bindehautsack eingelegt wurden.

Es zeigte sich, daß sich die Preßlinge unter leichter Absonderung eines Schleimes nach zwei bis vier Stunden vollständig

aufgelöst haben. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Prüfung einer 10proz. Eudragit® L 30 D-Suspension in Liquifilm® wurde beobachtet, daß eines der drei Tiere nach vier Stunden eine leichte Bindehautrötung, aber keine Bindehaut- bzw. Hornhautschädigung erkennen ließ. Auch nach Gabe einer 0,15proz. Fluorescein-Natrium-Lösung, die zur besseren Diagnose von Schädigungen des Hornhautepithels eingesetzt wird, trat die gleiche Erscheinung auf. Man kann also folgern:

- 1.) A n i o n i s c h e s Eudragit® L löst sich unter Salzbildung langsam in der Tränenflüssigkeit auf. Dadurch wird die V i s k o s i t ä t der Tränenflüssigkeit signifikant erhöht; es tritt ein verstärkter Tränenfluß auf, so daß die Verträglichkeit von festen Formkörpern, die sich unter Erhöhung der Viskosität auflösen, unbefriedigend ist.
Als a l l e i n i g e Trägersubstanz für ophthalmologische Komprimat ist somit Eudragit® L ungeeignet.
- 2.) U n p h y s i o l o g i s c h e p H - W e r t e der Eudragit® L-Typen im rein wässrigen Milieu bei längerer Applikation verursachen Bindehautrötungen.
- 3.) Auch die f l a c h e , nierenförmige F o r m der Preßlinge rief mechanische Reizungen und damit Unverträglichkeitserscheinungen hervor.

9.2. Humanversuche

Orientierende Verträglichkeitsprüfungen am menschlichen Auge brachten die gleichen Erkenntnisse: Eine Primärreizung in Form einer Bindehautrötung innerhalb der ersten Minuten nach Applikation trat durch die flache, der Krümmung des Augapfels nicht angepaßte Form der 20 mg wiegenden Preßlinge und deren niedrigem pH-Wert auf. Nach etwa 1 Stunde wurde die Viskositätszunahme der Tränenflüssigkeit als unangenehm empfunden.

10. Diskussion der Kapitel 5 bis 9

Das a n i o n i s c h e PMMA-Polymere, das in Form der 30-proz., wässrigen Dispersion Eudragit® L 30 D verarbeitet wurde, schien aus verfahrenstechnischer Sicht als Grundlagenpolymeres am geeignetsten. Bei der Verarbeitung und Inkorporierung von Pilocarpin als Wirkstoff stellte sich die Sprühtrocknung (44) als das günstigste Verfahren bei der galenischen Verarbeitung zu Zwischenprodukten heraus. Auch die Tablettierung zu Preßlingen mit geringer Steghöhe und einem Gewicht von ca. 20 mg brachte gute Ergebnisse bei einer angewandten Preßkraft von 3,5 bis 10 kN.

Nachdem die Keimgehaltsbestimmungen der Ausgangsstoffe und Komprimat in allen Fällen Sterilität ergaben, wurden orientierende Verträglichkeitsprüfungen zuerst am Kaninchen, dann am Menschen durchgeführt. Die in-vivo-Versuche brachten die Erkenntnis, daß anionische PMMA-Derivate als Träger für ophthalmologische Komprimat gravierende Nachteile besitzen, nämlich Bindehautrötung infolge zu niedrigen pH-Wertes und Auflösung in der Tränenflüssigkeit durch Salzbildung. Deshalb mußte nach anderen Kolloiden gesucht werden, die in der Tränenflüssigkeit neutral reagieren und nicht löslich sind.

Die orientierenden Verträglichkeitsprüfungen am Menschen vermittelten außerdem bei Applikation planer, nierenförmiger Preßlinge die Kenntnis, daß speziell geformte Komprimat, die eine dem Bulbus angepaßte Krümmung aufweisen und sich in den unteren Bindehautsack einlegen lassen, entwickelt werden mußten.

11. Sprühtrocknungsversuche mit n e u t r a l e n PMMA-Derivaten

Wie sich im Verlauf der experimentellen Arbeiten herausstellte, muß bei der Beurteilung der Einsatzfähigkeit verschiedener Polymethacrylsäurederivate die Auflösung der Polymeren-Matrix in der Tränenflüssigkeit möglichst vermieden werden. Nach bereits von D. Prütting früher durchgeführten Untersuchungen mit Carboxymethylgalaktomannan (45) führte eine partielle oder stärkere Auflösung der Grundlage zu Unverträglichkeitserscheinungen, was bei den in-vivo-Versuchen festgestellt wurde. Es mußte nun die Verträglichkeit einer n e u t r a l e n Polymethacrylsäure-Substanz getestet werden.

Unter den pharmazeutisch gebräuchlichen Produkten findet man in Form der 30proz. wässrigen Dispersion Eudragit® E 30 D eine neutrale Polymersubstanz (46,47,48). Sie besitzt weder freie Carboxyl- noch kationische Gruppen (vgl. Tabelle 1) und ist daher in wässrigen Systemen mit unterschiedlichen pH-Werten gleichermaßen unlöslich.

Von diesem Präparat war angesichts seines physiologischen pH-Wertes von 7,4 (in wässriger Dispersion) eine bessere Toleranz am Auge und wegen der Schwerlöslichkeit keine Beeinflussung der Viskosität der Tränenflüssigkeit (6) zu erwarten.

Alle Versuche, die wässrige 30proz. Dispersion mittels Sprühtrocknung in ein pulverförmiges Produkt zu überführen, schlugen allerdings fehl: Es schieden sich immer filmartige Beläge in der Apparatur ab (vgl. Abb. 13).

Nach K. Lehmann (28) verläuft die Filmbildung beim Versprühen wässriger Dispersionen in folgender Weise:

Zunächst lagern sich die Latexpartikel (Teilchendurchmesser 0,01 - 1 µm) zu einer dichten Kugelpackung zusammen, bis schließlich der Flockungspunkt erreicht wird. Die nun zwischen den Teilchen auftretenden starken Kapillarkräfte führen zu deren

Deformation und dann zu deren völligem Zusammenfließen unter Ausbildung eines geschlossenen Polymerisatfilmes. Diese Filmbildung aus einer Kunststoffdispersion ist stark von der Zusammensetzung des Polymerisates und von der Temperatur abhängig (51).

Eudragit® E 30 D hat nach Herstellerangaben eine Mindestfilmbildungstemperatur (MFT) von unter 20 °C (9,49), so daß unter den Bedingungen der Sprühtrocknung filmartige Ablagerungen im Turm stets auftreten mußten.

Als M i n d e s t f i l m b i l d u n g s t e m p e r a t u r (MFT) wird diejenige Temperatur bezeichnet, bei der eine Kunststoffdispersion gerade zu einem rißfreien, zusammenhängenden Film auf trocknet. Die MFT stellt für jede Dispersion eine wichtige Kenngröße dar. Sie kann durch Zusatz von Lösungsmitteln (52) oder Weichmachern (53) erniedrigt werden. Unterhalb der MFT entsteht eine in sich nicht zusammenhängende, rissige Schicht.

Will man im Zuge der Sprühtrocknung eine Filmbildung vermeiden, so muß das Polymere eine ausreichend hohe MFT besitzen. Nur unter dieser Prämisse ist mit der Darstellung kompressionsfähiger Pulverpartikel zu rechnen.

11.1. Eine neue, neutrale PMMA-Polymersubstanz mit einer MFT von 50 °C: PMMA-ON

Wie in Kapitel 11 beschrieben, schlugen alle Versuche fehl, die neutrale Dispersion Eudragit® E 30 D der Sprühtrocknung mittels Zweistoffdüse zu unterwerfen (130). Der Grund hierfür lag in der sehr niedrigen Mindestfilmbildungstemperatur von unter 20 °C.

Nach Rücksprache mit dem Hersteller konnte ein neues Produkt (PMMA-ON, s.S. 14), das auf die beschriebene Problematik abgestimmt wurde und eine höhere Mindestfilmbildungstemperatur von

ca. 50 °C besitzt, zur Verfügung gestellt werden. Laut Mitteilung von Firma Röhm entspricht diese neue Dispersion chemisch dem Eudragit® E 30 D, ist aber härter eingestellt.

Unter "härter eingestellt" versteht man, daß eine Dispersion, die durch Emulsionspolymerisation hergestellt wurde (54,55), durch einen ausreichenden Zusatz von "hartmachenden" Monomeren wie Methylmethacrylat in Kombination mit "weichmachenden" Monomeren, zu denen z.B. Butylacrylat gehört, zubereitet werden kann. Somit kann die Härte und Elastizität des Filmes (56) variiert bzw. für einen bestimmten Anwendungszweck optimiert werden. Härter eingestellte Dispersionen besitzen eine höhere Mindestfilmbildungstemperatur als weich eingestellte und lassen sich folglich auch problemloser sprühtrocknen.

11.2. Sprühtrocknung einer wässrigen Dispersion mit verschiedenen Apparaturen

Es gelang, eine 5proz. Dispersion von PMMA-ON mittels Zwei- bzw. Dreistoffdüse zu einem voluminösen Produkt zu versprühen (Bedingungen: S. Anhang Kapitel 31.2.6.). Eine partielle Filmbildung im Zyklon konnte allerdings nicht ganz verhindert werden, so daß in der Laborapparatur eine verhältnismäßig schlechte Ausbeute von ca. 40 % resultierte.

Ebenso konnten verschiedene Weichmacher, nämlich:

- Propylenglykol
- Dibutylsebacinat
- Diethylphthalat
- Triethylcitrat

jeweils in Konzentrationen von 10 % - bezogen auf die Lacktrokensubstanz von PMMA-ON - zugegeben und versprüht werden. Es fielen gleichfalls voluminöse pulverförmige Produkte mit einer allerdings noch geringeren Ausbeute an (30 - 35 %), da durch

den Weichmacherzusatz die MFT gesenkt wird (53,43).

Es interessierte nun die Frage, ob die Ausbeute von ca. 40 % durch Einsatz eines Scheibentrockners erhöht werden könnte. Zum Einsatz kam wiederum eine 5proz. Dispersion von PMMA-ON. (Sprühbedingungen: Am Niro-Atomizer-Scheibentrockner, siehe Anhang 31.2.7.).

Durch Veränderung des Verhältnisses von Heizluft zu Abluft und des Flüssigkeitsdurchsatzes konnte die anfängliche Ausbeute von 61 % auf 70 % erhöht werden.

Im Hinblick auf den späteren Einsatz des Sprühtrocknungsproduktes in flexible Augenkomprimat war es sinnvoll, in die 5proz. Dispersion von PMMA-ON 10 % Weichmacher in Form von Triethylcitrat - bezogen auf die Lacktrockensubstanz - einzuarbeiten und mittels Scheibentrockner zu versprühen. Der Weichmacher senkt jedoch die MFT so weit (43), daß nach einigen Minuten die Schaufeln verklebten und die Scheibe nicht mehr rotierte. Im Turm fiel kein pulverförmiges Produkt an, sondern es hatte sich ein Film gebildet.

PMMA-ON läßt sich somit mit diesem Weichmacher nicht mit dem Scheibentrockner, jedoch mittels Zwei- bzw. Dreistoffdüse versprühen.

11.3. Physikalisch-chemische Kennzeichnung der Sprühtrocknungsprodukte

Die hergestellten Substanzen mußten vor der Weiterverarbeitung bezüglich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften charakterisiert werden.

- PMK

Im Polarisationsmikroskop erschienen alle gesprühten Substanzen als optisch isotrope, 30 - 80 µm große Hohlkugeln (s. Abb. 18).

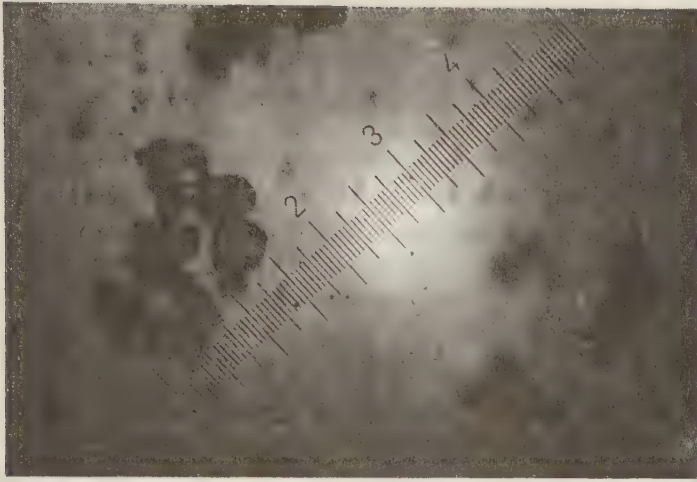
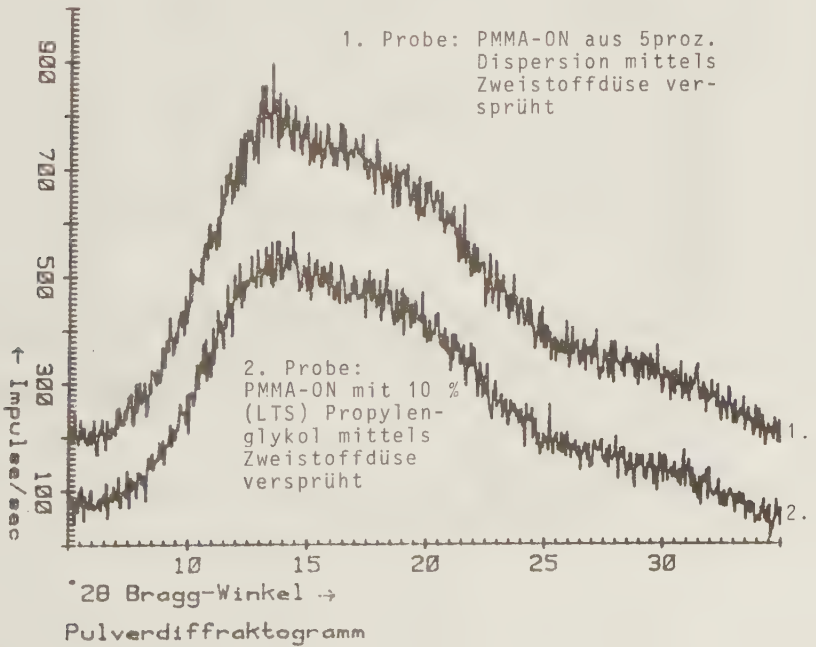


Abb. 18 PMMA-ON: sprühetrocknet

- RD

Auch bei der röntgendiffraktometrischen Untersuchung lagen röntgenamorphe Produkte vor (Abb. 19).



- DTA

DTA-Untersuchungen der pulverförmigen Produkte

Untersucht wurden Pulver und vergleichsweise daraus hergestellte Komprimat, um sofort kompressionsbedingte Veränderungen erkennen zu können. Die Durchführung erfolgte sowohl mit dem jeweils zur Verfügung stehenden Material als auch mit den 60 Minuten lang bei 50 °C und 100 °C getemperten Proben, um festzustellen, ob Gefügeveränderungen stattfinden.

Reines PMMA-ON, das aus 5proz. Dispersion mittels Zweistoffdüse versprüht worden war, zeigt bei 54 °C einen schwach ausgeprägten endothermen Peak (Abb. 20). Im Heiztischpolarisationsmikroskop bildet sich etwa bei 50 °C ein isotroper nicht zusammenhängender Film.

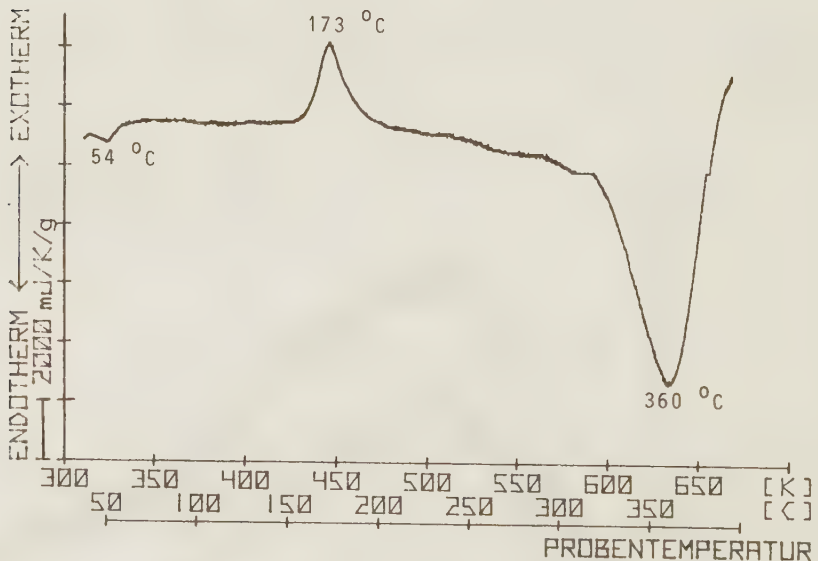


Abb. 20 PMMA-ON aus 5proz. Dispersion mittels Zweistoffdüse versprüht

Bei ca. 173°C erscheint ein stark exothermes Signal; im Heitzischpolarisationsmikroskop wird eine Umwandlung vom isotropen zum anisotropen Zustand bei dieser Temperatur sichtbar. Daraus kann gefolgert werden, daß bei ca. 173°C eine teilweise Ausrichtung der Moleküle erfolgt.

Bei 360°C erscheint dann ein stark ausgeprägter endothermer Erweichungspeak. Im Heitzischpolarisationsmikroskop erfolgt in diesem Temperaturbereich nach der Erweichung der Substanz eine mit einer braunen Verfärbung einhergehende Zersetzung.

Temperat man nun die sprühgetrocknete PMMA-ON-Substanz eine Stunde bei 50°C - der Temperatur, bei der die erste endotherme Auslenkung in der DTA erfolgte -, so bleibt der exotherme Peak des Kurvenverlaufes bei ca. 173°C erhalten (Abb. 21, 1. Probe).

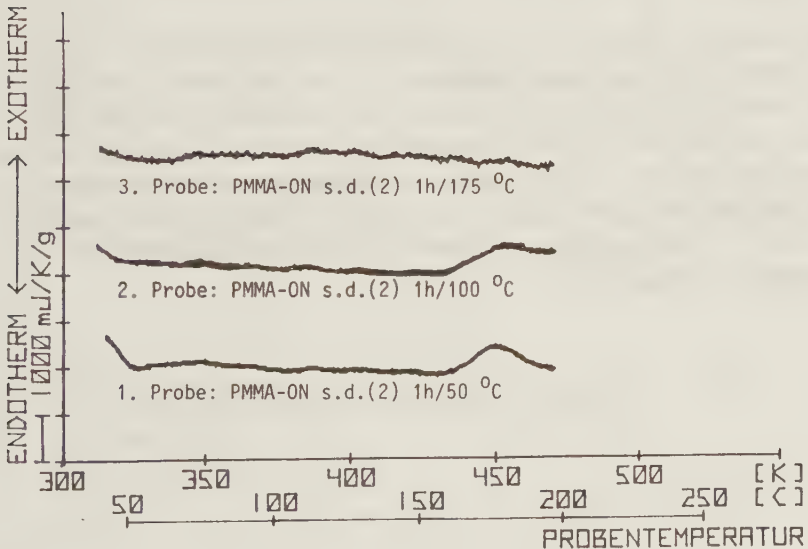


Abb. 21

Das endotherme Signal bei etwa 50 °C bleibt in abgeschwächter Form erhalten. Dieser endotherme Peak könnte sowohl durch eine Gefügeänderung als auch durch einen Restwassergehalt bedingt sein. Letztere Annahme hat sich nicht bestätigt, da die Auslenkung nach dem Tempern weitestgehend erhalten bleibt. Orientierend wurde der Wassergehalt mit der Thermogravimetrie (TG) bestimmt. Es wurde ein Gehalt von 1 % gefunden.

Bei erneutem einstündigem Tempern bei 100 °C trat das endotherme Signal bei ca. 50 °C noch schwach in Erscheinung (Abb. 21, 2. Probe). Der exotherme Peak bei 179 °C ist - wenn auch geringer ausgeprägt - erhalten geblieben. Auch konnte in diesem Temperaturbereich im Polarisationsmikroskop eine Erhöhung des Ordnungszustandes durch die optische Anisotropie nachgewiesen werden.

Temperiert man nun PMMA-ON bei 175 °C - der Temperatur, bei der der exotherme, ausgeprägte Peak in Erscheinung getreten war -, so sind alle Signale verschwunden (Abb. 21, 3. Probe).

Das bedeutet: Wenn man der Polymerengrundlage Energie zufügt, so finden gewisse Umwandlungen statt, die mit einer Veränderung des Ordnungszustandes verbunden sind. Allerdings muß die einwirkende Temperatur verhältnismäßig hoch liegen, was bei normaler Lagerung des pulverförmigen Produktes praktisch ausgeschlossen werden kann. Die physikalische Stabilität des sprühgetrockneten, pulverförmigen PMMA-ON ist demnach günstig zu beurteilen.

DTA-Untersuchungen der 30proz. PMMA-ON-Dispersion, die
o h n e Sprühtrocknung bei 100 °C getrocknet wurde

Trocknet man eine Probe der 30proz. PMMA-ON-Dispersion 12 Stunden lang bei 100 °C und bestimmt dann den DTA-Kurvenverlauf, so sind die Auslenkungen bei 54 °C und 170 °C nicht mehr zu erkennen. Hingegen bleibt der Erweichungspeak bei 360 °C erhalten (Abb. 22).

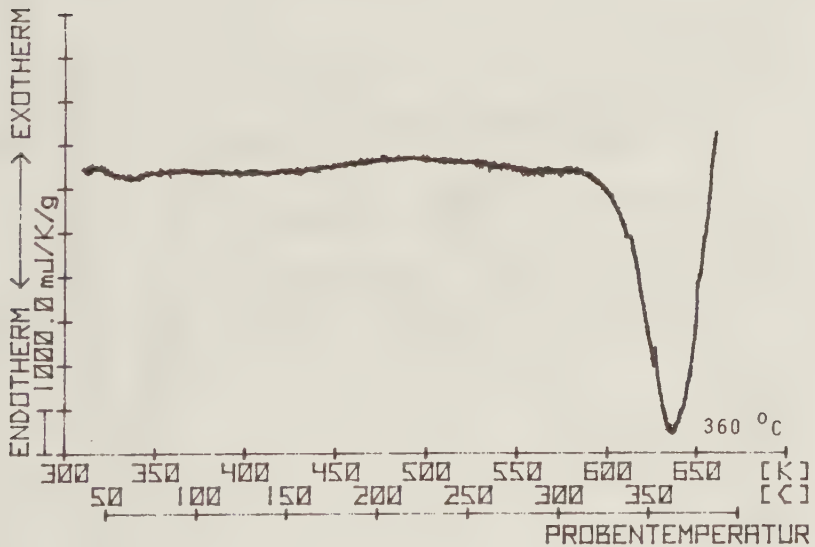


Abb. 22 PMMA-ON-Dispersion ohne Sprühtrocknung
getrocknet

DTA-Untersuchungen von sprühgetrocknetem PMMA-ON mit Weichmacherzusatz

Nach dem gemeinsamen Versprühen der 50proz. PMMA-ON-Dispersion unter Zusatz von 10 % Weichmacher, bezogen auf die Lacktrockensubstanz, findet man fast den gleichen Kurvenverlauf wie bei der versprühten Ausgangssubstanz (Abb. 23): Bei ca. 50 °C eine endotherme, bei ca. 175 °C eine exotherme Auslenkung und bei 360 °C jeweils den stark endothermen ausgeprägten Erweichungs-peak.

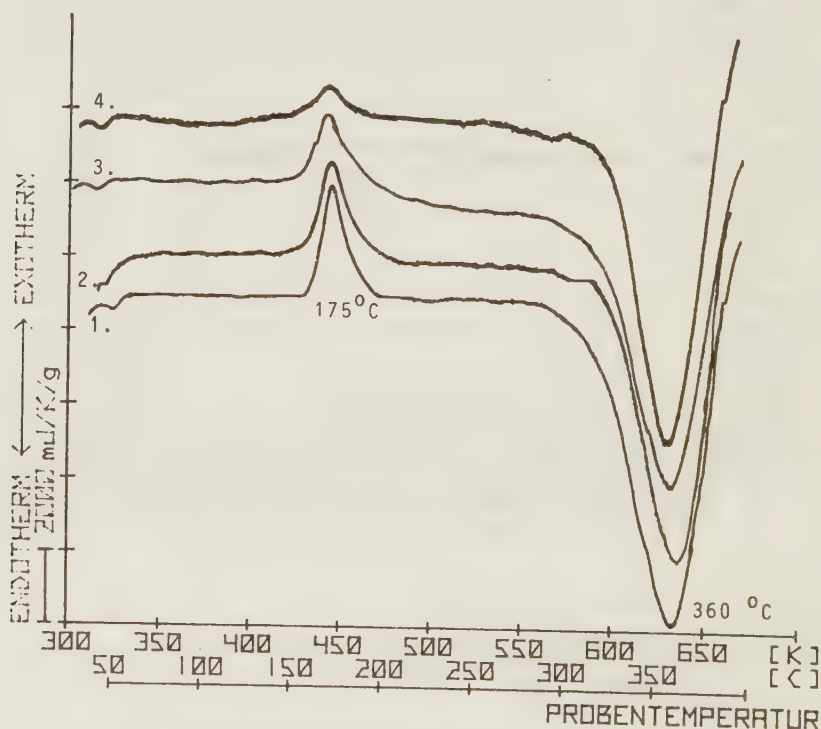


Abb. 23 1. PMMA-ON + Diethylphthalat 10 % (LTS) s.d.(2)
 2. PMMA-ON + Triethylcitrat 10 % (LTS) s.d.(2)
 3. PMMA-ON + Dibutylsebacinat 10 % (LTS) s.d.(2)
 4. PMMA-ON + Propylenglykol 10 % (LTS) s.d.(2)

Folgende Substanzen wurden vor dem Versprühen mit der Zweistoffdüse als Weichmacher eingearbeitet:

- Propylenglykol
- Diethylphthalat
- Triethylcitrat
- Dibutylsebacinat.

DTA-Untersuchungen von Komprimaten

Im Vergleich zu den pulverförmigen Sprühprodukten wurden auch Komprimatę, die mit einer maximalen Preßkraft von 15 kN mit Hilfe der nierenförmigen Stempel nach Prütting (1) mit einer Steghöhe von 0,3 mm hergestellt worden waren, untersucht.

Vergleicht man die DTA-Kurve der Komprimatę mit der der pulverförmigen Ausgangssubstanz, so treten nur geringfügige Veränderungen auf: Nur der exotherme Peak verlagerte sich von 173 °C auf 166 °C. Das Auftreten einer Anisotropie konnte man im Polarisationsmikroskop bei ca. 160 °C gut erkennen. Während bei t h e r m i s c h e r Energiezufuhr im Zuge des Temperns unterhalb von 170 °C ein Anstieg der Phasenumwandlungstemperatur von 170 °C auf 179 °C stattfand, trat im vorliegenden Fall bei m e c h a n i s c h e r Energiezufuhr eine Depression der Phasenumwandlungstemperatur ein. Die Aussage, daß es sich um eine Phasenumwandlung handelt, wurde durch das Auftreten von Polarisationsfarben im Polarisationsmikroskop früher bereits (S. 53) nachgewiesen.

Wie Abbildung 24 zeigt, verhalten sich die DTA-Kurven von getemperten Komprimat-Proben (60 Minuten bei 50 °C, 100 °C und 175 °C) ebenso wie das pulverförmige Ausgangsmaterial: Es findet eine Abschwächung der Auslenkungen bei Temperatureinwirkung im Zuge des Temperns statt.

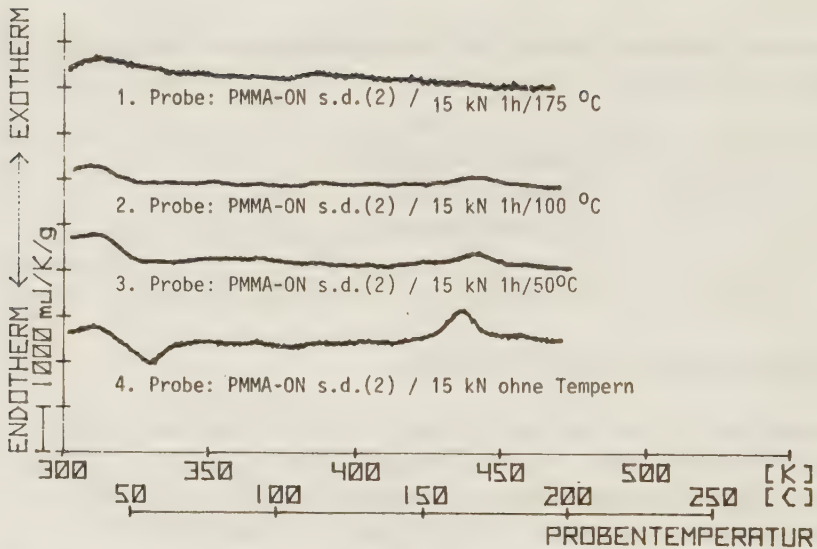


Abb. 24

Diese Resultate erlauben somit die Aussage, daß nach dieser Methode unter den angewandten Versuchsbedingungen keine durch die Kompression hervorgerufenen Veränderungen nachweisbar sind.

DTA-Untersuchungen von Pilocarpin-haltigen PMMA-ON-Pulvern

Im Hinblick auf die spätere Anwendung wurde orientierend Pilocarpin-HCl als Wirkstoff in die PMMA-ON-Grundlage durch gemeinsame Sprühtrocknung eingearbeitet und mittels DTA untersucht.

Zunächst mußte eine DTA mit reinem, kristallinen Pilocarpin-HCl durchgeführt werden. Bei 207 °C erschien der stark ausgeprägte endotherme Schmelzpeak (Abb. 25).

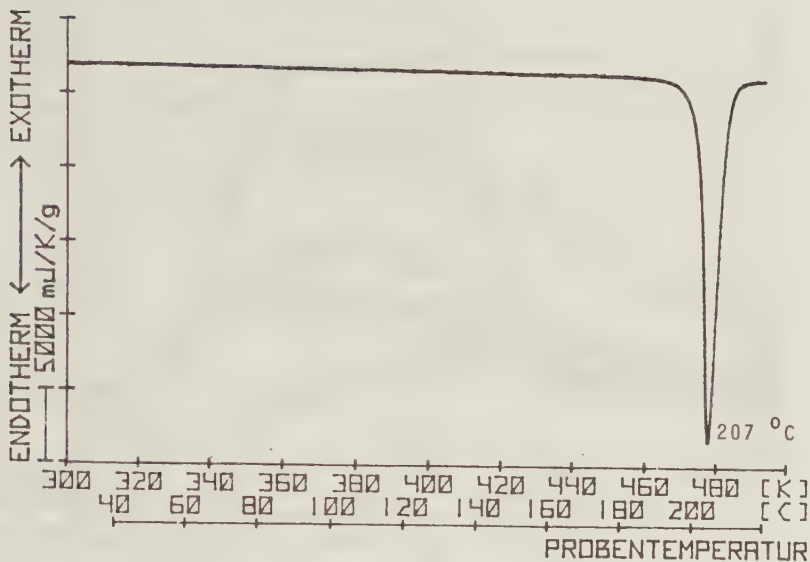


Abb. 25 Pilocarpin-HCl kristallin

Durch diese Analyse wurde gleichzeitig der Nachweis geführt, daß offensichtlich weder Nebenprodukte noch Verunreinigungen enthalten sind, da im allgemeinen bereits Spuren die Ausbildung des Schmelzpeakes dahingehend verändern, daß die Anstiegsflanke flacher und somit der Peak breiter wird oder deutlich ausgeprägte Schultern auftreten. Dann wurde die DTA einer pulverförmigen Substanz durchgeführt, die durch gemeinsames Versprühen einer kurz vorher vereinigten Mischung aus einer wässrigen 1proz. Pilocarpin-HCl-Lösung und der 5proz. PMMA-ON-Dispersion hergestellt worden war. Das Verhältnis PMMA-ON : Pilocarpin-HCl betrug im anfallenden Produkt 5 : 1.

Bekanntlich kann man bei dem Versprühen gut kristallisierender Produkte, wie z.B. Pilocarpin-HCl, die Kristallbildung durch Zusatz von makromolekularen Stoffen verhindern. Unter den hier herrschenden Bedingungen ist dies jedoch nicht erfolgt, wie aus Abbildung 26 an den deutlich sichtbaren endothermen Peaks bei 197 °C und 240 °C erkennbar ist.

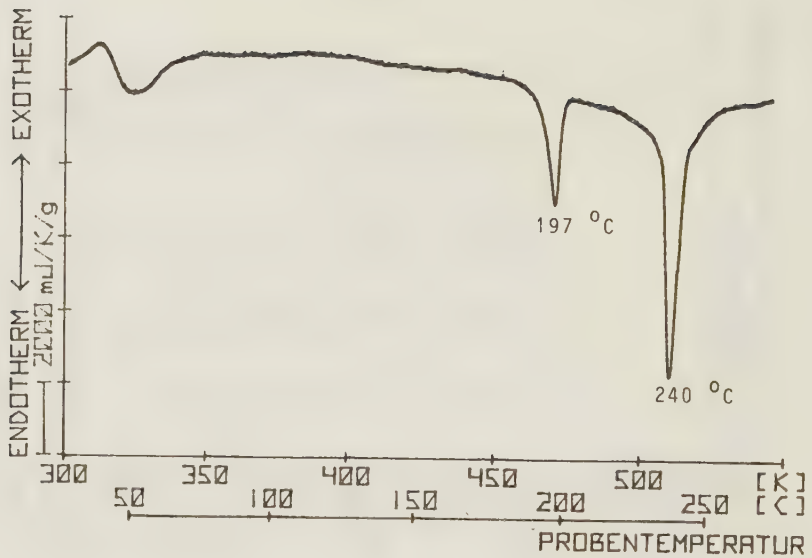


Abb. 26 PMMA-ON mit Pilocarpin-HCl im Verhältnis 5 : 1
mittels Zweistoffdüse versprüht

Auch das Röntgendiffraktogramm (Abb. 27, 1. Probe) zeigt noch teilweise kristalline Reflexe. Beim Tempern dieser Substanz mit unterschiedlichen Bedingungen kommt es nicht zu einem Kristallwachstum, sondern zu einem Rückgang der kristallinen Anteile (Abb. 27, Probe 2-4).

Im Polarisationsmikroskop erscheint das Produkt nach Temperung isotrop.

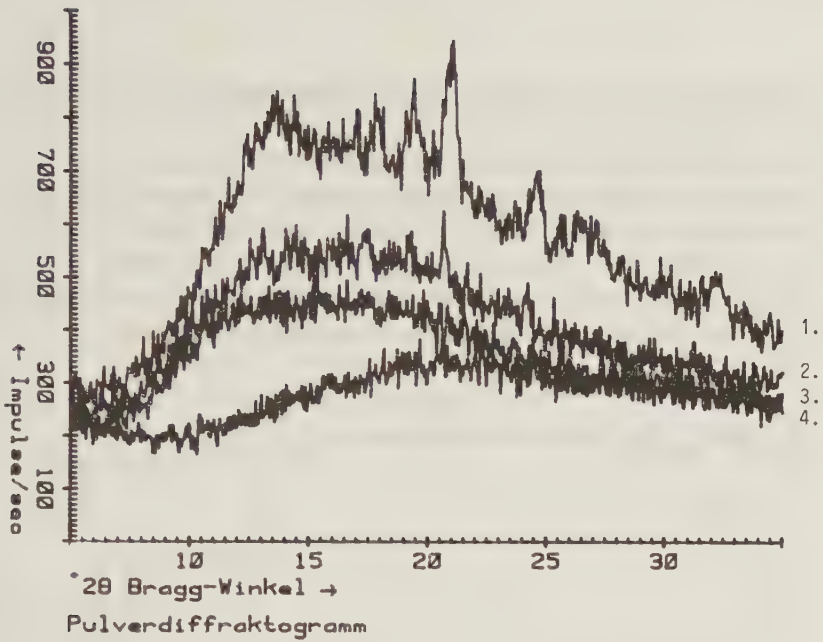


Abb. 27 1. PMMA-ON + Pilocarpin-HCl s.d.(2) 4 + 1
 2. bei 180 °C 30 Minuten getempert
 3. bei 220 °C 30 Minuten getempert
 4. nach dem Abkühlen und 24stündigem Lagern
 bei Raumtemperatur

DTA-Untersuchungen von wirkstoffhaltigen Komprimaten

Die DTA-Kurven von unbehandelten und von 60 Minuten bei 50 °C und 100 °C getemperten Komprimaten (Abb. 28) lassen die gleichen Auslenkungen erkennen wie die entsprechend behandelten pulverförmigen Produkte. Daraus kann gefolgert werden, daß durch den Kompressionsvorgang keine durch DTA nachweisbare Veränderungen bzw. Schädigungen der Ausgangsstoffe entstanden sind.

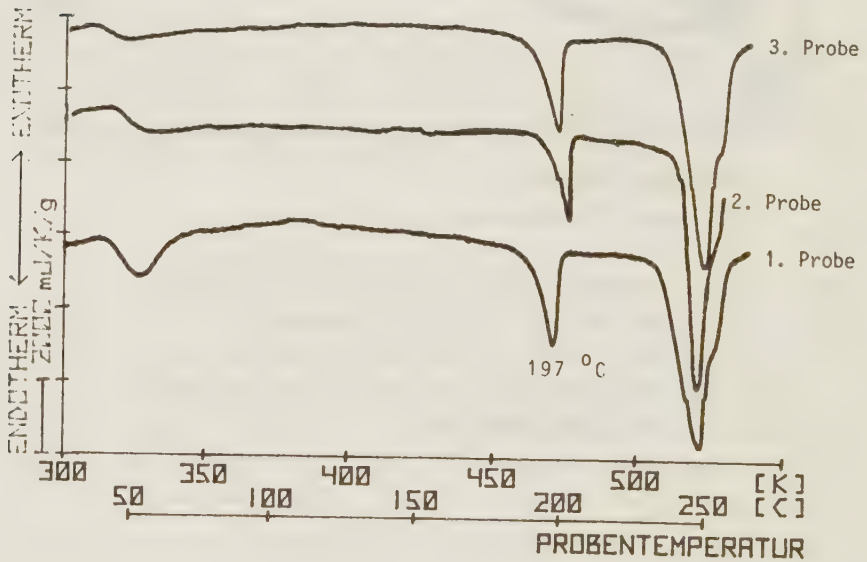


Abb. 28 1. Probe: Komprimat aus: PMMA-ON + Pilocarpin-HCl
s.d.(2) 4 + 1
2. Probe: wie 1. Probe, aber 1h/50 °C getempert
3. Probe: wie 1. Probe, aber 1h/100 °C getempert

DTA-Untersuchungen von Produkten mit Pilocarpin-Base

Nach den Arbeiten mit Pilocarpin-HCl sollte zunächst geprüft werden, ob die ölige Pilocarpin-Base mit dem anionischen PMMA in Form von Eudragit® L 30 D verarbeitet werden kann. Eine physikalische Vereinigung dieser beiden Komponenten durch Sprühtrocknung könnte zu einem salzartigen Produkt mit einer möglicherweise geringeren Lösungsgeschwindigkeit des Pilocarpins führen. Es sei daran erinnert, daß im Ocusert® Alginsäure als Trägersubstanz zwischen den Lamellen verwendet wurde. In diesem Fall wurde ebenfalls eine anionische Polymer-substanz zugefügt.

DTA von Pulvern

Anionisches Eudragit® L 30 D wurde als 3proz. Dispersion mit einer 3,6proz. wässrigen Lösung von Pilocarpin-Base in einer Dreistoffdüse versprüht. Die Vereinigung fand erst unmittelbar vor Austritt aus der Düse statt, indem die Produktführung so gestaltet wurde, daß sich im inneren Düsenkanal die Pilocarpin-Base-Lösung befand, im mittleren die Eudragit® L 30 D-Dispersion und im äußeren Luft. Insgesamt wurden ein Volumenteil Pilocarpin-Base (als 3,6proz. Lösung) mit vier Volumenteilen Eudragit® L 30 D (als 3proz. Dispersion) versprüht. Das resultierende Pulver enthielt 3,6 % Base und wurde für die DTA herangezogen.

Lediglich der Erweichungsbereich von reinem Eudragit® L 30 D bei 208 °C erfährt eine Depression und tritt bei 180 °C auf. Sonst sind keine Veränderungen im Vergleich zum reinen Sprühprodukt erkennbar.

Daraus hergestellte Komprimate zeigen ebenfalls - wie übrigens auch getemperte Produkte - keine Veränderungen bei der DTA.

Anzeichen für eine Salzbildung sind nicht zu erkennen. Ob allerdings eine ophthalmologische Anwendung in Frage kommt, kann erst nach Verträglichkeitsprüfungen und Untersuchungen der Freisetzungsgeschwindigkeit abgeschätzt werden.

- Anwendungsbezogene physikalisch-chemische Untersuchungen

Nachdem durch differentialthermoanalytische und röntgendiffraktometrische Untersuchungen eine Kennzeichnung wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Polymerengrundlagen sowie der Tabletten erfolgte, mußten nun die physiologisch relevanten physikalisch-chemischen Parameter ermittelt werden.

Wie bereits in Kapitel 9 betont, wurde als mögliche Voraussetzung für eine gute Verträglichkeit ophthalmologischer Komprimat eine weitestgehende U n l ö s l i c h k e i t in der Tränenflüssigkeit postuliert. Eine Überprüfung der eventuell auftretenden V i s k o s i t ä t s e r h ö h u n g unter dem Einfluß der neutralen Polymersubstanz wurde mit dem in der Ph.Eur. III (127) aufgeführten Kapillarviskosimeter nach Ostwald (62) vorgenommen.

Mit Rücksicht auf die Anwendung wurden für die Untersuchungen nur Komprimat, die mit einem Gewicht von 50 mg unter Aufwendung einer Preßkraft von 15 kN mit 12 mm-Stempel, flach ohne Facette hergestellt worden waren, in 10 ml Sörensen-Phosphatpuffer pH 7,4 unter folgenden Bedingungen inkubiert:

- Temperatur: 20 °C und 33 °C - im Hinblick auf die Temperaturverhältnisse am Auge (26) -
- Inkubationsdauer: 60 Minuten bzw. 8 Tage.

In diese Testreihe wurde zum Vergleich auch anionisches Eudragit® L 30 D mit einbezogen und festgestellt, daß sich diese Polymersubstanz nach Sprühtrocknung und Verpressung in einem Zeit-

raum von 15 - 35 Minuten im Puffer pH 7,4 auflöste. Außerdem wurde eine Viskositätserhöhung von fast 60 %, entsprechend einem Wert von $1,199 \text{ mPa} \cdot \text{s}$, gegenüber dem Phosphatpuffer bei 33°C gemessen, was sich - zusammen mit der Auflösungstendenz auf die Verträglichkeit - negativ auswirkt.

Demgegenüber fand bei Komprimaten aus PMMA-ON weder nach 60 Minuten noch nach 8 Tagen eine visuell erkennbare Auflösung noch Quellung statt. Ebenso trat nach 60 Minuten keine Viskositätserhöhung ein, nach 8 Tagen indessen betrug sie nur 0,2 %, entsprechend $0,751 \text{ mPa} \cdot \text{s}$.

pH-Änderung im wässrigen Milieu

Bei der Inkubation in 10 ml Sörensen-Phosphat-Puffer von pH 7,4 veränderte sich der pH-Wert bei PMMA-ON praktisch nicht, während er beim anionischen Eudragit® L immerhin bis pH 6,7 abnahm (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verhalten einiger Substanzen in 10 ml Sörensens-Phosphat-Puffer von pH 7,4

Substanz- nummer	Auflösungsverhalten bei 33 °C	Viskositäts-erhöhung (%)		Dichte		pH-Wert bei 33 °C
		bei 20 °C	bei 33 °C	bei 20 °C	bei 33 °C	
1	-----	0 %	0 %	1,0063	1,0033	7,4
2	hat sich nach 35 Minuten aufgelöst	41,0 %	59,6 %	1,0139	1,0109	6,8
3	hat sich nach 35 Minuten aufgelöst	30,0 %	28,2 %	1,0085	1,0055	6,6
4	hat sich nach 15 Minuten aufgelöst	8,5 %	19,3 %	1,01	1,007	7,0
5	-----	0 %	0 %	1,006	1,003	7,4
6	-----	4,3 %	0,2 %	1,0091	1,0061	7,4
7	-----	0 %	0 %	1,008	1,005	7,4
8	-----	0 %	0 %	1,009	1,007	7,4

1 : Sörensens-Puffer pH 7,4

2 : Eudragit® L 30 D, 10 %, s.d. (2)

3 : Eudragit® L 30 D, 6 % + Pilocarpin-HCl 0,5 %, s.d. (3)

4 : Eudragit® L 30 D, 3 % + Pilocarpin-Base 3,6 %, s.d. (3)

5 : PMMA-ON s.d. (2)

6 : PMMA-ON s.d. (2), 1 Woche alt

7 : PMMA-ON s.d. (3)

8 : PMMA-ON Niro

s.d. (2) : Durch Sprühtrocknung mit Zweistoffdüse hergestellt

s.d. (3) : Durch Sprühtrocknung mit Dreistoffdüse hergestellt

----: Komprimat blieb intakt

Niro: Mittels Scheibentrocknung hergestellt.

11.4. Pulvertechnologische Kennzahlen

Wie bereits früher ausgeführt, erfolgte die Herstellung der Sprühtrocknungsprodukte mit verschiedenen Apparaturen (Kapitel 11.2.); auch wurde teilweise der Zusatz von Weichmachern vorgenommen. Zur Klärung der Frage, ob ein apparativ bedingter oder rezeptur-bedingter Einfluß vorliegt, wurden die pulvertechnologischen Kennzahlen für die Präparate A, B und C ermittelt (Tabelle 8).

- A Aus 5proz. Dispersion sprühgetrocknetes PMMA-ON mittels Scheibentrockner.
- B Aus 5proz. Dispersion sprühgetrocknetes PMMA-ON mit Zusatz von 10 % Triethylcitrat (bezogen auf LTS), mittels Zweistoffdüse.
- C Aus 5proz. Dispersion sprühgetrocknetes PMMA-ON ebenfalls mittels Zweistoffdüse.

Die untersuchten Muster sind nach den vorgestellten Ergebnissen hinsichtlich Dichte, ihres intrapartikulären und interpartikulären Luftvolumens unterschiedlich zu bewerten.

Für die Beurteilung der Tablettierfähigkeit von Substanzen, die Formkörper mit extrem geringer Steghöhe geben sollen, ist die Kenntnis des Stampfvolumens wichtig. Nur bei voluminösem Material kann bei geringer Füllungstiefe in der Matrize eine hinreichend genaue Gewichtseinheitlichkeit erzielt werden, da bei gegebenem Matrizenvolumen nur relativ geringe Substanzmassen gefüllt werden. Unter diesem Aspekt sind alle drei Präparate sehr günstig zu bewerten; allerdings gibt es Unterschiede, die im Einzelfall im Zuge der Tablettierung beachtet werden müssen.

Tabelle 8: Pulvertechnologische Kennzahlen

	Substanzen:		
	A	B	C
Schüttgew. R (g / ml)	0,22	0,24	0,23
Schüttvolumen (ml/ g)	4,52	4,29	4,32
Stampfgewicht (g/ml)	0,34	0,29	0,29
Stampfvolumen V (ml/100 g)	296,77	342,86	341
Böschungswinkel	58,5 °	58,1 °	60,1 °
relative Feuchte (%)	36	39	36
Dichte D der ge- sprühten Teilchen	1,34	1,26	1,52
Spez. Vol. der ge- sprühten Teilchen ($\frac{1}{D}$)	0,746 ml	0,794 ml	0,658 ml
Intrapartikuläres Luftvolumen	62,7 ml $\hat{=}$ 21,13 %	64,44 ml $\hat{=}$ 18,8 %	55,81 ml $\hat{=}$ 16,37 %
Interpartikuläres Luftvolumen	159,1 ml $\hat{=}$ 53,6 %	198,82 ml $\hat{=}$ 57,9 %	219,43 ml $\hat{=}$ 64,35 %

Die Dichtebestimmung erfolgte mit dem Fekrumeter (30).

Böschungswinkel: Bestimmung s. Anhang 31.2.13.

Hohlraumvolumen (5) = $V_H = (1 - \frac{R}{D}) \cdot 100 =$ Intrapartikuläres
Luftvolumen.

11.5. Mahlen des Sprühprodukte

Wenn man berücksichtigt, daß bei der Tablettierung zwangsläufig Scher- und Reibungskräfte auftreten und dadurch Änderungen des Aufbaues bewirkt werden können, so ist es zweckmäßig, durch gezielte Versuche mechanische Kräfte einwirken zu lassen.

Aus diesem Grund wurde das neutrale sprühgetrocknete Produkt 10 Minuten in der Retsch-Mühle gemahlen (Bedingungen: s. Anhang 31.2.8.). Nach 5 Minuten bildeten sich Agglomerate, die oberflächlich glasartig erschienen. Dies verwundert nicht, denn Filmbildner sind in den meisten Fällen Thermoplaste. Deshalb besteht bei ihnen die Gefahr, daß sie bei Erwärmung während des Mahlvorganges erweichen und die Mühle verkleben. Dies wird auch von H. Osterwald beschrieben (53).

Wie Abbildung 29 erkennen läßt, ist der Kurvenverlauf eines 2 Minuten in der Retsch-Mühle gemahlenden PMMA-ON-Sprühproduktes gegenüber dem Ausgangsmaterial (Abb. 20) nur unwesentlich verändert: Alle Signale werden bei den gleichen Temperaturen von 51 °C (endotherm), 173 °C (exotherm) und 360 °C (endotherm) festgestellt.

Nach einem Mahlprozeß von 5 Minuten wird nicht nur die Verschiebung der Signale zu tieferen Temperaturen festgestellt, sondern auch eine wesentliche Abschwächung der exothermen Auslenkung (Abb. 29, 2. Probe).

Somit kann postuliert werden, daß eine Veränderung, die möglicherweise auch durch andere Verfahren nachgewiesen werden kann, eintritt. In diesem Zusammenhang wird auf die erwähnte Beobachtung in Kapitel 11.3. hingewiesen, wonach beim Tempern eine thermotrop bedingte Abschwächung des gleichen Signals bei ca. 175 °C vorlag.

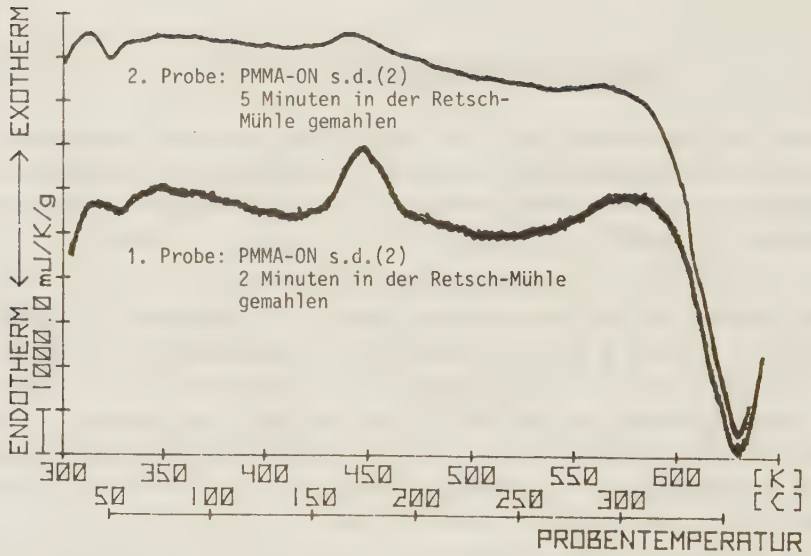
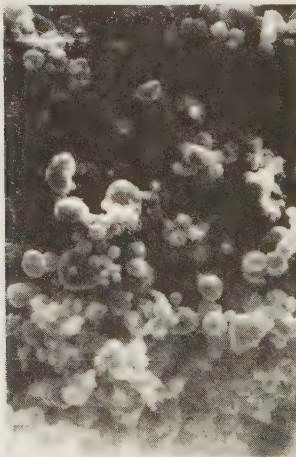


Abb. 29

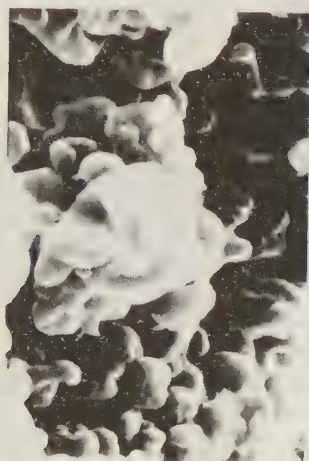
Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung verdeutlicht die Vorgänge während des Mahlvorganges. Abbildung 30 zeigt die größtenteils singulären hohlkugelartigen Teilchen des unbehandelten Sprühproduktes.



20 μm
200fach (REM)

Abb. 30

Nach 2-minütiger Mahldauer ist eine partielle Fusion der primär entstandenen Kügelchen erkennbar (Abb. 31).



10 μm

200fach (REM)

Abb. 31

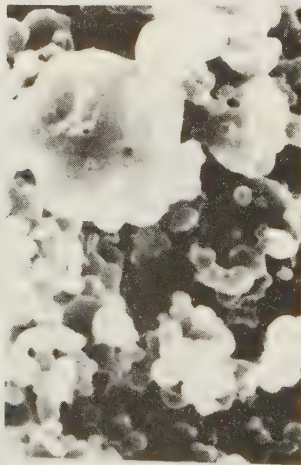
Diese Zusammenlagerung dürfte offensichtlich thermotrop stattgefunden haben.

In Abbildung 32 wurde ein nach 2-minütigem Mahlen drei Wochen und in Abbildung 33 ein 5 1/2 Wochen gelagertes Präparat dargestellt. Im Polarisationsmikroskop erscheint das Produkt isotrop.



10 μm 2000fach (REM)

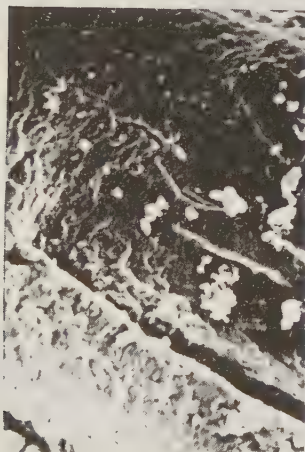
Abb. 32 PMMA-ON s.d.(2): 2 Min. gemahlen nach
3wöchiger Lagerung



10 μm
2000fach (REM)

Abb. 33 PMMA-ON s.d.(2): 2 Min. gemahlen nach
5 1/2wöchiger Lagerung

Ein 5 Minuten gemahlenes Muster weist - wie bereits erwähnt - eine visuell erkennbare oberflächliche "Verlackung" auf. Die in Abbildung 34 bei geringer Vergrößerung sichtbare Präparation läßt eine von Rissen durchzogene Masse mit darauf liegenden Agglomeraten erkennen.



60 μm 200fach (REM)

Abb. 34 PMMA-ON s.d.(2): 5 Min. gemahlen

Abbildung 35 zeigt eine Detailaufnahme dieser Agglomerate. Daraus ist deutlich sichtbar, daß es sich um Fusionsprodukte, die durch sog. "Kaltes Fließen" entstanden sein dürften, handelt.

Somit konnte durch die rasterelektronenmikroskopische Darstellung der verschieden behandelten neutralen Polymersubstanz eine Bestätigung der DTA-Ergebnisse im Sinne tribomechanisch induzierter Veränderungen abgeleitet werden.



10 μm

2000fach (REM)

Abb. 35 PMMA-ON s.d.(2): 5 Min. gemahlen: Fusionsprodukte

Auch im Polarisationsmikroskop liegen isotrope Kügelchen neben glasartig-durchsichtigen Bereichen vor.

12. Entwicklung von den anatomischen Verhältnissen
des Auges angepaßten Preßwerkzeugen

Der neutrale, pulverförmige Ester PMMA-ON sollte nun mit einer Exzentertablettenpresse, Exakta 1, Fa. Fette, verpreßt werden. Aus der nicht ganz befriedigenden Verträglichkeit nach Applikation von *f l a c h e n*, nichtgewölbten Komprimaten am Kaninchen- bzw. Menschenauge mußte gefolgert werden, daß den Preßlingen eine den Kontaktlinsen ähnliche Form, die dem anatomischen Krümmungsradius des Auges angepaßt ist, gegeben werden sollte.

Es wurden deshalb Stempel mit einem Wölbungsradius von 12,5 mm entwickelt; sie besitzen eine Länge ($\overline{S_1 S_2}$) von 10 mm, eine Breite ($\overline{N_1 N_2}$) von 3 mm und sind gemäß Abbildung 36, 37 und 38 nierenförmig gestaltet. $\overline{P_1 P_2}$ liegen 5,8 mm auseinander (Abb. 39).

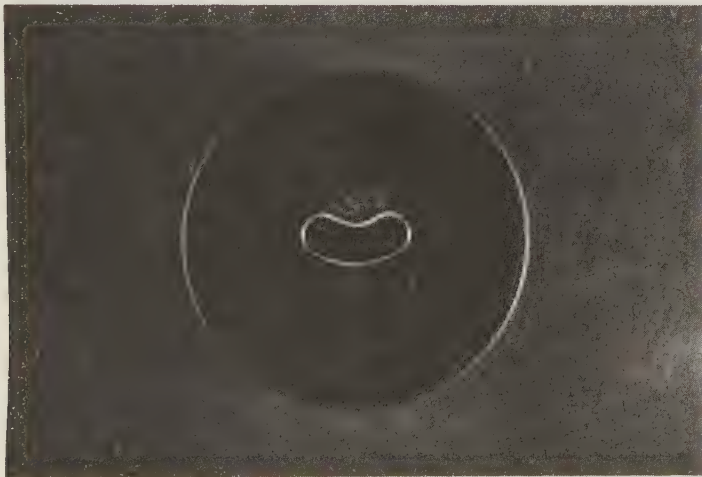


Abb. 36 Matrize

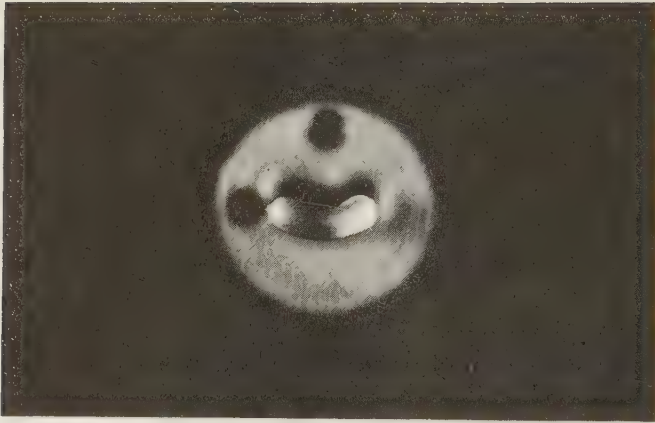


Abb. 37 Unterstempel in Aufsicht

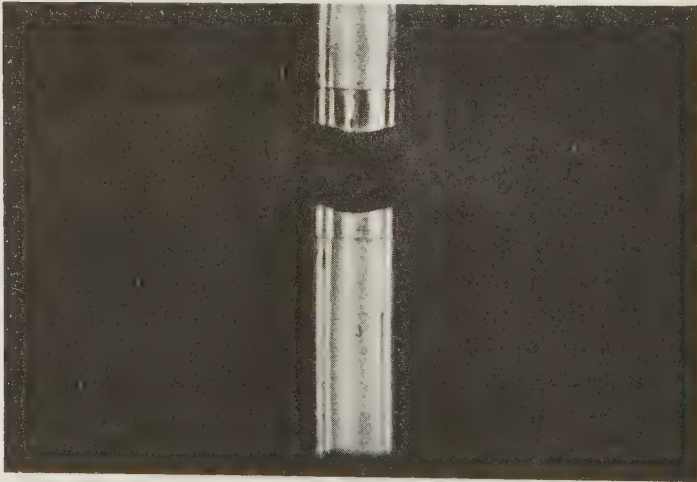


Abb. 38 Ober- und Unterstempel

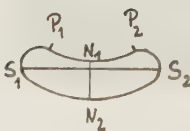


Abb. 39 Augenstempel

Abbildung 40a zeigt eine Skizze der Matrize, Abbildung 40b Skizze des Oberstempels.

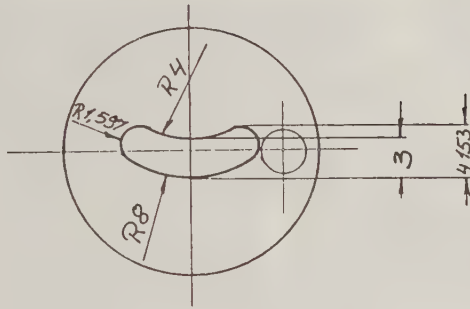


Abb. 40a Matrize

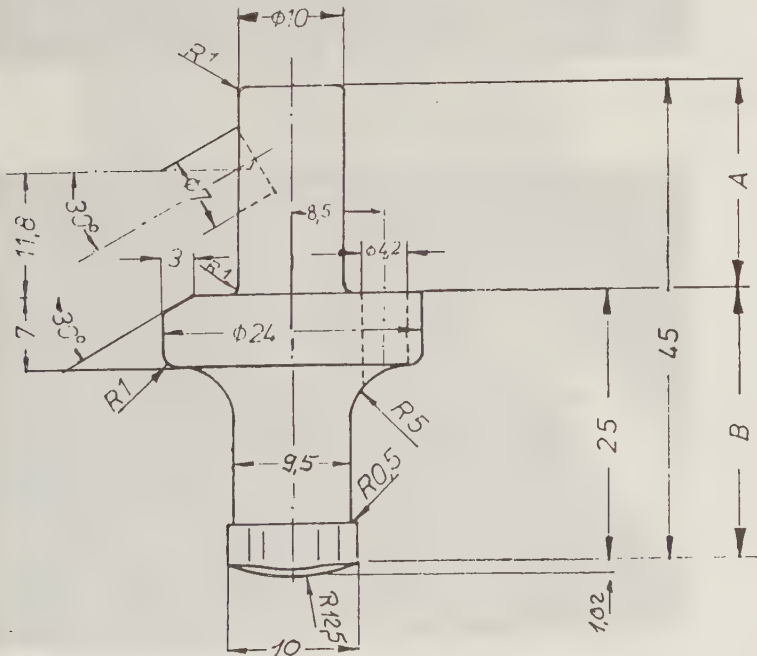


Abb. 40b Oberstempel

Die Abbildungen 41a und 41b geben den eingebauten Stempelsatz wieder. 41a zeigt die Frontansicht, 41b die Seitenansicht.

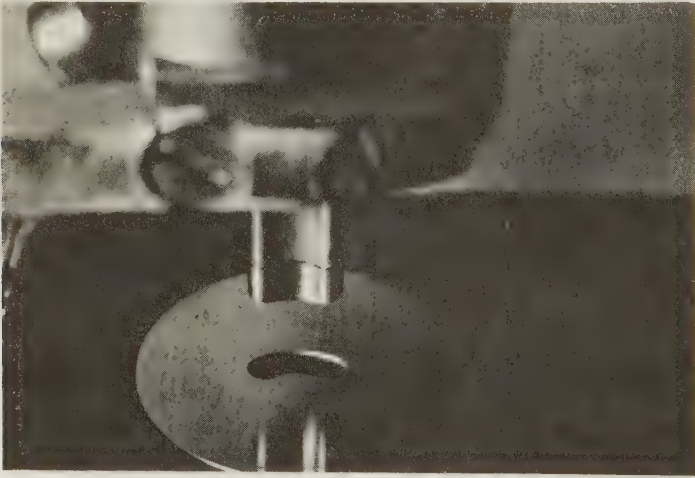


Abb. 41a Frontansicht

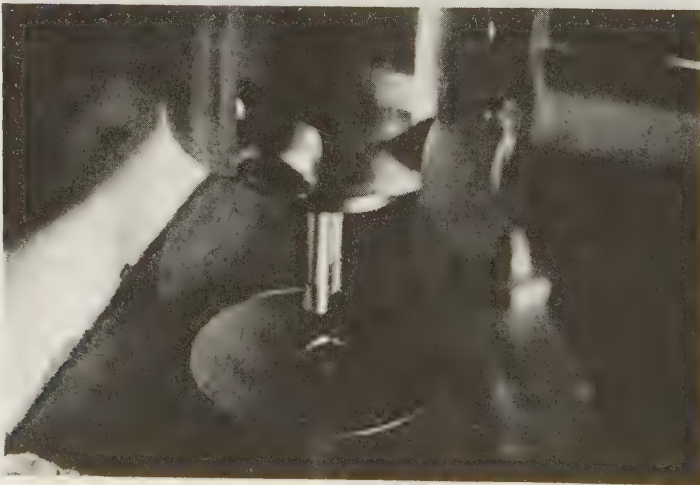


Abb. 41b Seitenansicht

Das Ziel, spezifisch gewölbte Komprimat mit einem Gewicht von nur 5 - 15 mg zu erhalten, konnte auf diesem Wege erreicht werden. Die Verpressung der reinen voluminösen PMMA-ON-Partikel erfolgte mit einer Preßkraft von 6 bis 15 kN, wobei eine Steghöhe von nur 145 bis 240 μm resultierte.

Somit gelang die Gewinnung von extrem dünnen Preßkörpern (Abbildung 42). Ocusert[®] hingegen weist eine Steghöhe von noch ca. 500 μm auf.



Abb. 42 Neu entwickeltes, ophthalmologisches Komprimat

13. Tablettierung von PMMA-ON-Preßmassen

Im einzelnen wurde das in Tabelle 9 aufgeführte neutrale sprühtrocknete PMMA-ON-Produkt tablettiert.

PMMA-ON wies in allen untersuchten Fällen - auch mit Weichmacher-Zusatz - unter Verwendung der neuen gewölbten Augenstempel gute Tablettiereigenschaften auf. Eine durch elektrostatische Aufladung zunächst verursachte Beeinträchtigung der Fließfähigkeit konnte durch 10proz. Wasserzusatz behoben werden. Außerdem wurde durch diese Maßnahme ein Weichmachereffekt erzielt (18, 19). Thermographische Analysen zeigten nämlich, daß nach der Sprühtrocknung ein nur geringer Wassergehalt von maximal 1 % vorliegt. Auch im Hinblick auf den Anwendungszweck am Auge ist die Anfeuchtung sinnvoll.

Die relative Standardabweichung betrug jeweils nur 3,5 % bei den 5 mg bzw. 7 mg leichten Komprimaten bei 2 Hub/Min. bzw. 5 Hub/Min. Legt man indessen die Anforderungen der Ph.Eur. III zugrunde (127), sind die höchstzulässigen Abweichungen vom Durchschnittsgewicht für nicht überzogene Tabletten bei einer geringeren Masse als 80 mg mit 10 % angegeben. Das bedeutet im vorliegenden Fall, daß laut Arzneibuch innerhalb eines Bereiches von 4,5 bis 5,5 mg - für die 5 mg wiegenden Komprimat - und von 6,3 bis 7,7 mg - für die 7 mg wiegenden Komprimat - die Gewichte der einzelnen Tabletten liegen müssen. Tatsächlich betrugen die Einzelgewichte 4,83 bis 5,18 mg bzw. 6,76 bis 7,23 mg und entsprachen somit der Pharmakopoe.

Somit gelang meines Wissens erstmals die Herstellung von extrem leichten, spezifisch geformten Komprimaten für die ophthalmologische Anwendung, die bezüglich der Abmessungen und des Einzelgewichtes noch günstiger als die vergleichbaren Daten des therapeutischen Systems Ocusert® liegen.

Tabelle 9: Verpreßbarkeit

Substanz-Nr.:	Verpreßbarkeit	Preßling (mg)	Preßkraft (kN)	s _{rel} (%)
P-85/1	sehr gut	15	6	3,3
P-85/2	sehr gut	5	10	3,5
P-85/3	sehr gut	5	10	3,3
P-85/3	sehr gut	7	10	3,7
P-85/4	sehr gut	5	10	3,9
P-85/4	sehr gut	7	10	3,6
P-85/5	sehr gut	5	15	3,8
P-85/5	sehr gut	7	15	3,6
P-85/6	sehr gut	5	10	3,9
P-85/6	sehr gut	7	10	3,6

Nummer:	Substanz	Behandelt
P-85	PMMA-ON	---
P-85/1	PMMA-ON 5 %	s.d. (2)
P-85/2	PMMA-ON 10 %	s.d. (2)
P-85/3	PMMA-ON 5 %	Propylenglykol 10 % (LTS) s.d.(2)
P-85/4	PMMA-ON 5 %	Diethylphthalat 10 % (LTS) s.d.(2)
P-85/5	PMMA-ON 5 %	Triethylcitrat 10 % (LTS) s.d.(2)
P-85/6	PMMA-ON 5 %	Dibutylsebacinat 10 % (LTS)s.d.(2)

s.d. (2) : sprühgetrocknet mit Zweistoffdüse

LTS : Prozentgehalt bezogen auf Lacktrok-
kensubstanz

13.1. Mikrobiologische Prüfung

Mit Rücksicht auf die ophthalmologische Anwendung mußte ein Sterilitätstest der sprühgetrockneten Substanzen mit und ohne Weichmacherzusatz durchgeführt werden. Nach der Ausstrich-Methode (20) wurde eine 1proz. Suspension der Substanzen in steriler, isotoner Kochsalzlösung hergestellt und jeweils 1 ml davon auf Platten mit 3proz. TSB (= Tryptone Soya Broth) unter Zusatz von 1,2 % Agar ausgeimpft. Anschließend wurden die Platten während 7 Tagen bei 37 °C im Brutschrank bebrütet. In allen Fällen wurden keimfreie Produkte erhalten.

13.2. Verträglichkeitsprüfungen

- Tierversuche

Es wurde wieder erst eine 10proz. Suspension von PMMA-ON in Liquifilm® hergestellt und drei Kaninchen appliziert. Die Verträglichkeit war sehr gut; Reizungen wurden nicht beobachtet. - Zum Vergleich wurde auch nochmals das anionische Eudragit® L mit in den Versuch aufgenommen. -

Anschließend wurde jeweils allen drei Tieren in den rechten unteren Bindehautsack ein 5 mg wiegendes gewölbtes Komprimat eingelegt. Es bestand entweder aus reinem sprühgetrocknetem PMMA-ON oder aus dem gleichen Präparat, dem jeweils 10 % Weichmacher, bezogen auf die Lacktrockensubstanz, zugesetzt worden war (Tabelle 10); das linke Auge diente als Kontrolle. Die Preßlinge wurden jeweils 4 Tage im Bindehautsack belassen.

Tabelle 10: Tierversuche mit drei Albino-Kaninchen (zwei weibliche Tiere, ein männliches.
Durchschnittsgewicht: 4,5 kg).

Substanz-Nr.: Verträglichkeit Prüfdauer Auflösung in vitro: Auflösung in vivo:
(in 10 ml Sörensen-
Phosphat-Puffer pH 7,4)

S 1	sehr gut	24 Stunden	35 Minuten	60 Minuten
S 2	sehr gut	6 Stunden	-----	-----
T/f*	mittelmäßig	6 Stunden	60 Minuten	2 - 4 Stunden (vollständig gelöst)
T 1*	sehr gut	22 Stunden	-----	-----
T 2	sehr gut	96 Stunden	-----	-----
T 3	gut	96 Stunden	-----	-----
T 4	sehr gut	96 Stunden	-----	-----
T 5	gut	96 Stunden	-----	-----

S 1 : 10proz. Suspension von Eudragit® L 30 D s.d. (2) in Liquifilm®
S 2 : 10proz. Suspension von PMMA-ON s.d. (2) in Liquifilm®
T/f : Flaches Komprimat, bestehend aus Eudragit® L 30 D, 10 % s.d. (2)
Gewicht: 5 mg / Preßkraft: 6 kN

Tabelle 10: Fortsetzung

- T 1 : Gewölbttes Komprimat, bestehend aus PMMA-ON 5 % s.d. (2)
Gewicht: 5 mg / Preßkraft: 10 kN
- T 2 : Gewölbttes Komprimat, bestehend aus PMMA-ON und 10 % Triethylcitrat (bezogen auf die Lacktrockensubstanz), s.d. (2). Gewicht: 5 mg / Preßkraft: 10 kN
- T 3 : Gewölbttes Komprimat, bestehend aus PMMA-ON und 10 % Propylenglykol (bezogen auf die Lacktrockensubstanz), s.d. (2). Gewicht: 5 mg / Preßkraft: 10 kN
- T 4 : Gewölbttes Komprimat, bestehend aus PMMA-ON und 10 % Diethylphthalat (bezogen auf die Lacktrockensubstanz), s.d. (2). Gewicht: 5 mg / Preßkraft: 10 kN
- T 5 : Gewölbttes Komprimat, bestehend aus PMMA-ON und 10 % Dibutylsebacinat (bezogen auf die Lacktrockensubstanz), s.d. (2). Gewicht: 5 mg / Preßkraft: 10 kN

* : Zur Ruhigstellung der Tiere wurden 1,5 ml Ketanest® gespritzt.

s.d.(2) : Sprühtrocknung mittels Zweistoffdüse.

Besonders vorteilhaft erwiesen sich Komprimat aus reinem PMMA-ON (T1) und das Komprimat aus PMMA-ON unter Zusatz von Triethylcitrat (T2). Dabei stellte sich heraus, daß alle drei Tiere diese Komprimat ohne Schädigung der Hornhaut bzw. Bindehaut vertrugen. Besonders auffällig war die Tatsache, daß sich innerhalb eines Prüfungszeitraumes von 4 Tagen keines der Komprimat in der Tränenflüssigkeit auflöste und damit zu keiner Veränderung der physikalischen Eigenschaften führen konnte.

- Humanversuche

Auf Grund dieser günstigen Befunde bestand die Möglichkeit einer orientierenden Verträglichkeitsprüfung an einer Testperson. PMMA-ON wurde ohne Augenrötung sofort 6 Stunden getragen. Das anfängliche Fremdkörpergefühl konnte durch Vorweichen des Preßlings (15 Minuten lang) in sterilem Sörensen-Phosphat-Puffer von pH 7,4 gemildert werden.

PMMA-ON unter 10proz. Zusatz von Diethylphthalat wurde 4 Stunden getestet und gut getragen.

13.3. Verpressen mit Zusatz von Eudragit® RS PM

Um die Verfügbarkeit eines später eingearbeiteten Wirkstoffes eventuell zu verlängern (80) und um die Verpreßbarkeit von PMMA-ON möglicherweise günstiger zu gestalten, sollte Eudragit® RS PM, ein Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen (76,77) mit retardierenden Eigenschaften, zugemischt werden. Das molare Verhältnis der Ammoniumgruppen im Eudragit® RS PM zu den übrigen neutralen (Meth)acrylsäureestern liegt bei 1 : 40.

Gubara und Mitarbeiter verbesserten die Verfügbarkeit von Ephedrin-HCl und Chloroquin-Phosphat, indem sie Tabletten herstellten, die zum einen Eudragit® RS als Granulationsflüssigkeit, zum anderen ein Wirkstoff-Polymer-Kopräzipitat enthielten (79). Dieses Kopräzipitat aus Wirkstoff und Eudragit® RS wurde ebenfalls vor dem Verpressen der Granulation unterworfen. In beiden Fällen resultierte eine verzögerte Freisetzung nach der 1. Ordnung. Durch diese galenische Maßnahme wurden t_{50} -Werte* von 6 Stunden für Ephedrin-HCl und 3 Stunden für Chloroquin-Phosphat erzielt.

Korsatko (81,82) verwendete Eudragit® RS 100 als Gerüstbildner, setzte 7-Hydroxyethyltheophyllin als Modellsubstanz für niedrig dosierte Implantationstabletten ein und überzog die Implantate mit einem Eudragit® RS-Lack. Er erhielt dadurch eine Wirkstoffliberation von 2 bis 6 Tagen.

Zur experimentellen Überprüfung der Frage, ob ein Zusatz der Retard-Polymeren zum neutralen PMMA-ON technisch möglich ist, wurde folgende Mischung hergestellt:

<u>Rezeptur 1</u>	
Triethylcitrat	2 %
Eudragit® RS PM	10 %
PMMA-ON	ad 100 %

Triethylcitrat wird mit Eudragit® RS PM verrieben. Dann gibt man PMMA-ON zu, mischt und siebt die erhaltene Pulvermischung.

* t_{50} = Zeitraum, nach dem jeweils 50 % des Wirkstoffes freigesetzt werden.

Bei der Verpressung auf der Exakta 1, Fa. Fette, zu 25 mg wiegenden Komprimaten, mit 9 mm-Stempeln, flach ohne Facette und einer Preßkraft von 20 kN und 2 Hub/Min. traten keine Schwierigkeiten auf. Allerdings waren die resultierenden Komprimata zu plastisch, so daß ein weiterer Versuch ohne Zusatz von Triethylcitrat angeschlossen wurde. In diesem Fall wurde gleich Pilocarpin-HCl inkorporiert:

Rezeptur 2

Pilocarpin-HCl	26,5 %
Eudragit® RS PM	25,0 %
PMMA-ON	ad 100,0 %

Die Mischung wurde ebenfalls mit der Exakta 1 mit gewölbten Augenstempeln (s. Kapitel 12) mit einer Preßkraft von 6,5 kN und 2 Hub/Min. zu Tabletten von 8 mg komprimiert. Diese Mischung zeichnete sich durch sehr gute Tablettierfähigkeit aus, wobei hervorzuheben ist, daß mit dem serienmäßig vorhandenen Füllschuh gearbeitet werden konnte. Das Schüttgewicht von reinem PMMA-ON betrug 0,23. Das nichtsprühgetrocknete Eudragit® RS PM hatte ein höheres Schüttgewicht, nämlich 0,54.

Vor der Besprechung des Freisetzungsverhaltens von Pilocarpin aus dieser Zubereitung soll auf die Problematik der Einarbeitung von Wirkstoffen in die Grundlagenpolymeren eingegangen werden.

14. Einarbeitung von Pilocarpin in PMMA-ON

Nachdem sich das Produkt PMMA-ON bei allen Versuchen als geeignete Polymerengrundlage für ein Trägersystem in der Ophthalmologie erwiesen hatte, mußte geprüft werden, nach welchem Verfahren Pilocarpin als Wirkstoff eingearbeitet werden kann.

Zunächst wurde Pilocarpin-HCl gemeinsam mit der PMMA-ON-Dispersion mittels Zweistoffdüse versprüht:

Unmittelbar vor dem Versprühen erfolgte die Vereinigung einer 1proz. wässrigen Lösung von Pilocarpin-HCl mit der 5proz. Dispersion aus PMMA-ON derart, daß das Verhältnis Wirkstoff zu PMMA-ON 1 : 5 betrug. Sprühbedingungen: s. Anhang 31.2.6.

Es resultierte eine Ausbeute von 52 %.

Die physikalisch-chemische Kennzeichnung des anfallenden Produktes wurde schon in Kapitel 11.3. beschrieben.

Als Wirkstoff wurde außerdem Pilocarpin-Base in Form einer wässrigen Lösung nach Vereinigung mit der Dispersion von PMMA-ON mittels Zweistoffdüse am Büchi 190 Mini Spray versprüht.

Das Verhältnis Wirkstoff zu Polymerengrundlage im anfallenden Pulver betrug 1 : 99. Ausbeute: 40 %.

Zum Vergleich wurde eine Dreistoffdüse eingesetzt. Im inneren Kanal befand sich eine 3,5proz. wässrige Lösung von Pilocarpin-Base, im mittleren Kanal die 5proz. Dispersion Eudragit® L 30 D, im äußeren Luft. Die Produktführung wurde so gewählt, daß das Verhältnis Pilocarpin-Base zu Eudragit® L 30 D im anfallenden Pulver 3,5 : 96,5 betrug. Versuchsbedingungen: s. Anhang 31.2.6. Die Ausbeute betrug 42 %.

Bei differentialthermoanalytischer Untersuchung wurde ein praktisch gleichartiger Kurvenverlauf - wie in Kapitel 11.3. für reines PMMA-ON (Abb. 20) beschrieben - erhalten.

Nach den angegebenen Verfahren gelingt die Herstellung auch relativ konzentrierter Sprühtrocknungsprodukte auf Basis PMMA-ON und Eudragit® L 30 D.

15. Untersuchungen von wirkstoffhaltigen Komprimaten

Im Zuge der Herstellung war auch von Interesse, ob beim Versprühen das Verhältnis Wirkstoff zu Polymer erhalten bleibt.

Diese Überlegung stützt sich auf die Vermutung, daß bei der Versprühung einer gemeinsamen Lösung niedermolekularer Verbindungen und Polymeren eine "fraktionierte" Sprühtrocknung - d.h. Entmischung - auftritt; im Falle der Verarbeitung von ungelösten Polymeren (Latexsuspension) sind derartige Fraktionierungsvorgänge durchaus denkbar.

15.1. Potentiometrische Chlorid-Bestimmung von Pilocarpin-HCl in PMMA-ON als Grundlage

Es wurde eine potentiometrische Chlorid-Bestimmung eines Pulvers, das 3,5 % Pilocarpin-HCl in 96,5 % PMMA-ON theoretisch enthalten sollte, am "Titrigraph" (Fa. Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt. Die Titration mit 0,1N AgNO_3 bei einer Einwaage von 57,1 mg Substanz ergab, daß sich 21,32 mg Pilocarpin-HCl, anstatt von theoretisch 1,99 mg im Sprühprodukt befindet. Das ist etwa die elffache Konzentration Pilocarpin-HCl, bezogen auf die Ausgangsdispersion.

Kontrollmessungen mit dem Beckman-Spektralphotometer brachten die gleichen Ergebnisse.

Das bedeutet, daß sich Pilocarpin-HCl beim Sprühen sehr stark im Pulver anreichert, während ein relativ großer Teil von PMMA-ON sich filmartig im Zyklon absetzt, was durch die relativ niedrige Mindestfilmbildungstemperatur von ca. 50 °C zu erklären ist.

Kamen sprühgetrocknete Pulver zum Einsatz, wurde deshalb jedesmal titrimetrisch der wahre Gehalt an Pilocarpin-HCl ermittelt, bevor die Freisetzung bestimmt wurde.

15.2. Stabilität von Pilocarpin-HCl unter physiologischen Bedingungen

Mit Rücksicht auf den pH-Wert der Inkubationsflüssigkeit (pH 7,4) und der Tränenflüssigkeit (ebenfalls pH 7,4) war auch die hydrolytische Beständigkeit des Wirkstoffes von Interesse.

Bedingt durch seinen Lactoncharakter unterliegt Pilocarpin (I) bereits ab pH 5 einer allmählichen hydrolytischen Zersetzung (Abb. 43) unter Bildung von Pilocarpinsäure (II) und Isomerisierung unter Bildung von Isopilocarpin (33); beide Umsetzungsprodukte sind physiologisch unwirksam (94,95).

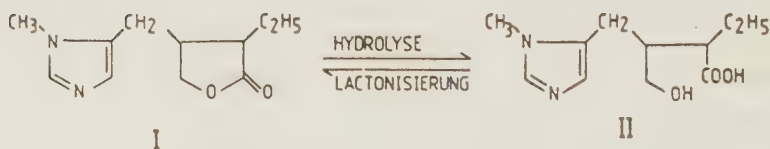


Abb. 43

Grimm und Schepky (96) untersuchten die Gehaltsabnahme von Pilocarpin in Abhängigkeit von der Zeit in Phosphatpuffer von pH 6 bei 70 °C (Abb. 44).

Zeit (d)	0	0,5	1	2	3	4	5	6	8	10	12
Gehalt (%)	100	90,7	83	71,6	64	59,3	55,9	53,9	52	50,0	49,8

Abb. 44 Gehaltsabnahme von Pilocarpin in Abhängigkeit von der Zeit. pH 6,0; Temperatur 70 °C.

Die Stabilität nimmt mit steigendem pH-Wert rasch ab, besonders bei erhöhter Temperatur. Eingehend ist die Kinetik der hydrolytischen Reaktion (97,98,99) und des Isomerisierungsprozesses (99) untersucht worden: Wie aus Abbildung 43 hervorgeht, ist die Hydrolyse außergewöhnlich, indem es sich um eine reversible Reaktion handelt; die Gleichgewichtskonzentration nach Zersetzung ist vom pH-Wert, nicht aber von der Temperatur abhängig. Die Öffnung des Lactonringes kann beim Ansäuern der Lösung teilweise rückgängig gemacht werden. Nach Massa (100) soll auch eine Öffnung des Imidazolringes unter normalen Temperaturbedingungen stattfinden können.

Die besten Resorptionsbedingungen sind bei Pilocarpin in neutraler bis schwach basischer Lösung gegeben, denn die lipophile Alkaloidbase hat ein wesentlich besseres Permeationsvermögen durch die Hornhaut als das dissoziierte Alkaloidsalz (101,102).

So stellten Anderson und Cowle (94) fest, daß mit einer 0,5proz. Pilocarpin-Lösung bei pH 6,5 der gleiche drucksenkende Effekt am Auge erreicht werden kann wie mit einer 4proz. Pilocarpinlösung bei pH 4.

Szepesi und Mitarbeiter (27) untersuchten den Abbaumechanismus von Pilocarpin in wässriger Lösung mit einer neueren HPLC-Technik, die Ionenpaarchromatographie mit Phasenumkehr. Sie gestattet es, Pilocarpin, Isopilocarpin und ihre entsprechenden Säuren zu trennen. Bei den Zersetzungsreaktionen handelt es sich offenbar um Reaktionen 1. Ordnung.

Von Interesse dürfte es sein, wie beständig Pilocarpin-HCl bei

einem pH von 7,5 ist, dem pH der Tränenflüssigkeit. Es gilt:

$$t = \frac{2,303}{K} \cdot \log \frac{c_0}{c} \quad (Gl. 2)$$

t = Zeit nach der Konzentration c

K = Geschwindigkeitskonstante

$$K: \text{Nach Szepesi (27)} = 5,01 \cdot 10^{-3}$$

$$\frac{c_0}{c} = \frac{1}{0,9} \quad (Gl. 3)$$

$$t = 21 \text{ h}$$

c_0 = Wirkstoffkonzentration nach Herstellung

c = Wirkstoffkonzentration nach der Zeit t

Nach 21 Stunden haben sich 10 % Wirkstoff zersetzt.

Dieses Resultat gestattet die Aussage, daß während eines Anwendungszeitraumes von ca. 21 Stunden eine tolerierbare Zersetzung von 10 % eintritt. Bei Depotpräparaten, bei denen über viele Tage ein wässriges pH-Milieu von ca. 7,4 einwirkt, können sich jedoch Probleme bezüglich einer stärkeren Wirkstoffzersetzung ergeben.

15.3. Liberation aus wirkstoffhaltigen Komprimaten

Für die nachfolgend beschriebenen Freisetzungsversuche kamen folgende Präparate zum Einsatz:

<u>Rezeptur 1</u>	
Pilocarpin-HCl	1 %
PMMA-ON	ad 100 %

Die Mischung war mittels Zweistoffdüse versprüht worden (s. Kapitel 14.) und anschließend mit den neuentwickelten Augensampeln mit einer Preßkraft von 11 kN zu 7 mg wiegenden Ta-

bletten verpreßt worden.

Rezeptur 2

Pilocarpin-Base	1 %
PMMA-ON	ad 100 %

Diese Mischung wurde genau wie Rezeptur 1 behandelt.

Rezeptur 3

Pilocarpin-Base	3,5 %
Eudragit® L 30 D	ad 100 %

Diese Mischung wurde als Vergleichssubstanz mittels Dreistoffdüse (s. Kapitel 14.) versprüht und anschließend mit einer Preßkraft von 6 kN zu 20 mg wiegenden Komprimaten verarbeitet.

Die drei verschiedenen Komprimata wurden unter Einsatz der Desaga-Durchflußzelle kontinuierlich mit 50 ml Wasser als Inkubationsflüssigkeit bei 33 °C vermessen. Es wurde im geschlossenen System gearbeitet (104) und die Detektion UV-spektralphotometrisch (Beckman-Spektralphotometer) bei einer Wellenlänge von 215 nm durchgeführt. Bereits nach 7 bis 9 Minuten wurden in den Mustern nach Rezeptur 1 und 2 100 % Pilocarpin-HCl bzw. Pilocarpin-Base unter den beschriebenen Versuchsbedingungen freigesetzt. Obwohl die geprüften Komprimata auch noch nach 8 Tagen ihre Form beibehielten, vermochte die unlösliche Grundlage nicht die Freisetzung - auch nur teilweise - zu verzögern.

Die Komprimata aus Rezeptur 3 zeigten eine ebenso rasche Wirkstoffliberation; sie lösten sich aber angesichts des ausreichend hohen pH-Wertes der Inkubationsflüssigkeit bereits nach 20 Minuten auf.

Ermer (23,86) schlägt zur analytischen Überprüfung handelsüblicher Pilocarpin-Augentropfen die Farbreaktion nach H e l c h vor. Sie beruht auf der Bildung einer Additionsverbindung zwischen Pilocarpin und Chromperoxid und ist charakteristisch für Basen, die einerseits gegen Chromperoxid beständig sind und sich andererseits sowohl in Wasser als auch in Chloroform lösen (87, 88,89). Die Methode nach Helch spricht nur auf intakten Wirkstoff, nicht jedoch auf die eventuell durch Hydrolyse entstehende Pilocarpinsäure an.

Es wurde spektralphotometrisch bei einer Wellenlänge von 555 nm an Hand der quantitativ erfaßten Helch-Reaktion am Beckman-Photometer diskontinuierlich der Gehalt an Pilocarpin-HCl bzw. -Base gegen Chloroform als Referenz bestimmt. Das Ergebnis entsprach den oben angegebenen Resultaten: 100 % Wirkstoff waren nach spätestens 10 Minuten freigesetzt.

Saettone (90) beschreibt ebenfalls die Schwierigkeiten, die bei den Freisetzungsversuchen aus anderen Polymerengrundlagen wie Polyvinylalkohol und Hydroxypropylcellulose auftreten. Auch hier wird Pilocarpin sehr rasch, zum Teil nach 20 bis 50 Minuten freigesetzt.

Diese Versuche zeigten, daß die präparativ gut zugänglichen ophthalmologischen Komprimat mit Pilocarpin-HCl und -Base trotz Einsatzes wasserunlöslicher und damit potentiell retardierender Polymersubstanzen keine praxisrelevante Liberationsverzögerung ergaben.

15.4. Liberation aus Komprimaten mit zwei Polyacrylattypen

Nachdem die Liberationsgeschwindigkeit aus Komprimaten mit reinem PMMA-ON keine Anzeichen für eine verzögerte Freisetzung erkennen ließen, mußte nun geprüft werden, ob ein Zusatz von 25 % Eudragit® RS PM, das bekanntermaßen zur Erzielung eines Retard-effektes verwendet wird, eine Freisetungsverzögerung bewirken könnte.

Es wurden 8,5 mg wiegende Komprimat, die mit einer Preßkraft von 15 kN komprimiert wurden, nach folgender Rezeptur (siehe auch Kapitel 13.3.) hergestellt:

Pilocarpin-HCl	26,5 %
Eudragit® RS PM	25,0 %
PMMA-ON s.d.(2)	ad 100,0 %

Die anschließende Messung mit dem Beckman-Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 216 nm von Komprimaten in 50 ml Sörensen-Phosphat-Puffer pH 7,4 bei 33 °C gegen Sörensen-Puffer als Referenz ergab, daß 100 % Wirkstoff nach 30 Minuten freigesetzt waren. Es wurde wiederum im geschlossenen System mit der Desaga-Durchflußzelle gearbeitet.

Der Zusatz von Eudragit® RS PM bewirkte eine gewisse, wenn auch keinesfalls befriedigende Verlängerung der Wirkstofffreisetzung gegenüber der reinen PMMA-ON-Grundlage, aus der der Wirkstoff bereits nach 7 bis 9 Minuten freigesetzt worden war (siehe Kapitel 15.3.).

Offensichtlich bedingen die geometrischen Abmessungen - insbesondere die extrem geringe Steghöhe - auch im Falle wasserunlöslicher und nicht quellbarer Polymersubstanzen infolge der kurzen Wanderungsstrecke zur Oberfläche eine unbefriedigende Diffusionsinhibition. Es mußte also nach weiteren galenisch realisierbaren Wegen gesucht werden.

15.5. Liberation aus lackierten Komprimaten

Nun interessierte die Frage, ob eine zusätzliche Lackierung mit einem Polymeren eine weitere Wirkstofffreisetzungsinhibition bewirken könnte, da Pilocarpin-HCl offensichtlich zu gut wasserlöslich ist und außerdem durch Diffusion (24,29) sehr schnell aus den extrem leichten und dünnen Komprimaten gelangen kann.

Für die folgenden Versuche wurden zwei filmbildende Polymere in Form von Polyvinylalkohol und Eudragit® RS PM ebenfalls ohne Weichmacher eingesetzt:

- Polyvinylalkohol

Die Zusammensetzung der Komprimat lautet:

Rezeptur A:

Pilocarpin-HCl	3,5 %
PMMA-ON s.d.(2)	ad 100,0 %

Das Gewicht von 57 mg wurde gezielt etwas höher eingestellt, um die Lackierung technisch günstiger zu gestalten und im Hinblick auf eine etwas längere Diffusionsstrecke. Die Tabletten waren mit einer Preßkraft von 15 kN komprimiert worden. Der Lacküberzug betrug 3,2 mg, entsprechend 5,6 % bezogen auf das Komprimatgewicht. Zur Lackierung kam eine 2,5proz. ethanolische Polyvinylalkohollösung. Die Komprimat wurden nur im kleinen Labormaßstab überzogen, indem sie wiederholt in die 2,5proz. ethanolische Polyvinylalkohollösung getaucht und anschließend mit Hilfe eines Föhnes getrocknet wurden. Gehalten wurden sie durch eine Pinzette.

Für Rezeptur B kam die gleiche Mischung wie in Kapitel 15.4. zum Einsatz, nämlich:

Rezeptur B:

Pilocarpin-HCl	26,5 %
Eudragit® RS PM	25,0 %
PMMA-ON s.d.(2)	ad 100,0 %

Es wurden 0,3 mg Polyvinylalkohol-Lack auf die 7,6 mg wiegenden Komprimat aufgetragen, entsprechend 4 %, bezogen auf das Gesamtgewicht.

In beiden Fällen waren 100 % Wirkstoff nach 2 Stunden freigesetzt; im Gegensatz zur unlackierten Probe der Rezeptur A, die den Wirkstoff bereits nach 10 Minuten freigegeben hatte, bzw. bei Rezeptur B nach 30 Minuten (s. Kapitel 15.4.).

Polyvinylalkohol der bekanntlich in der Ophthalmologie in Form wasserlöslicher Produkte als Kolloid für künstliche Tränenflüssigkeit Verwendung findet, bewirkt zwar einen gewissen Retardierungseffekt; eine Verzögerung von ca. 2 Stunden ist allerdings für den angestrebten Zweck noch nicht ausreichend. So war die Frage nach anderen, besser geeigneten Lacksubstanzen zu prüfen.

- Eudragit® RS PM

Korsatko und Mitarbeiter beschreibt die Entwicklung relativ "dünner" (2,5 mm) Tabletten mit verzögerter Arzneistoffliberation durch Tauchen in Eudragit® RS 100-Lösung (73,25). Außerdem wurde im gleichen Arbeitskreis Eudragit® RS 100 als Gerüstbildner und als Lack eingesetzt um Retard-Implantationstabletten herzustellen (81).

Juslin und Mitarbeiter verwendeten überzogene Pellets - ebenfalls mit Eudragit® RS 100 -, die anschließend verpreßt wurden (103), um Retardzubereitungen zu erhalten.

Im Labormaßstab wurde deshalb ein 7 mg leichtes Komprimat aus 1 % Pilocarpin-HCl und 99 % PMMA-ON (Herstellung s. Kapitel 15.3.), das mit einer Preßkraft von 11 kN hergestellt worden war, mit einer 5proz. ethanolischen Lösung von Eudragit® RS PM durch Tauchen lackiert. Die anschließende Freisetzung ergab, daß der Wirkstoff nach 40 Minuten zu 100 % freigesetzt war, im Gegensatz zur unlackierten Tablette, die den Wirkstoff nach 7 Minuten freigesetzt hatte.

Polyvinylalkohol zeigte somit eine bessere Diffusionsinhibition, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß eine gezielte Porosität wie sie in Form der quartären Ammoniumgruppen des Eudragit® RS PM ermöglicht wird, nicht besteht.

15.6. Schichtentabletten

Eine weitere technisch mögliche Maßnahme zur Behinderung der Diffusion besteht in der Herstellung von Dreischichtentabletten, bei denen die beiden äußeren jeweils wasserunlösliche Kolloide enthalten mußten. Dadurch sollte auch eine bessere Reproduzierbarkeit im Labormaßstab erzielt werden.

Die Tabletten wurden mit 13 mm-Stempeln, flach, ohne Facette, auf einer Korsch-Exzenter-Maschine verpreßt. Das Gewicht jeder Schicht betrug 100 mg, die Gesamtsteghöhe lag bei 2 mm.

Für die beiden äußeren Schichten wurden entweder 100 % Polyvinylalkohol* verwendet oder 10 % PMMA-ON zugesetzt.

* PVA 2200, Fa. Fluka.

Die innere Schicht enthielt jeweils (s. Tabelle 11):

24,1 %	Pilocarpin-HCl
9,1 %	Eudragit® L 100
22,7 %	Eudragit® RS PM
44,1 bzw. 34,1 %	PMMA-ON

In Rezeptur 3 und 4 (s. Tabelle 19) fand ein 10proz. Zusatz von Polyvinylalkohol statt.

Tabelle 11: Zusammensetzung der Rezepturen 1 bis 4

	Rezeptur 1	Rezeptur 2	Rezeptur 3	Rezeptur 4
Innere Schicht: 100 mg:				
Pilocarpin-HCl	24,1 %	24,1 %	24,1 %	24,1 %
Eudragit® L 100	9,1 %	9,1 %	9,1 %	9,1 %
Eudragit® RS PM	22,7 %	22,7 %	22,7 %	22,7 %
PMMA-ON s.d.(2)	44,1 %	44,1 %	34,1 %	34,1 %
Polyvinylalkohol	---	---	10,0 %	10,0 %
Äußere Schichten: je 100 mg				
Polyvinylalkohol	100 %	90,0 %	90,0 %	100,0 %
PMMA-ON s.d.(2)	---	10,0 %	10,0 %	---

Bezüglich Freisetzung ist Rezeptur 4, die in den beiden äußeren Schichten nur PVA enthielt, am günstigsten zu beurteilen: Nach 2 Stunden sind 100 % Wirkstoff freigesetzt, bei den Rezepturen 1 bis 3 nach 1,5 Stunden.

Die Detektion wurde wieder am Beckman-Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 215 nm mittels Desaga-Durchflußzelle mit einer Durchflußrate von 60 ml Sörensen-Phosphat-Puffer pH 7,4/h im offenen System vorgenommen.

Was das Deckeln anbelangt, verhalten sich die nach Rezeptur 1 hergestellten Tabletten am besten. Da in der inneren Schicht kein Polyvinylalkohol-Zusatz vorgenommen worden war, erfolgte auch kein Quellen von innen her. Bei Inkubation im wässrigen Milieu beginnen die Tabletten nach Rezeptur 1 erst nach 45 Minuten in Verbindung mit leichtem Quellen zu deckeln. Tabletten, die nach Rezeptur 2 bis 4 hergestellt worden waren, beginnen unter den gleichen Versuchsbedingungen bereits nach 30 Minuten stark zu quellen und zu deckeln.

15.7. Manteltabletten

Um das Deckeln bei der Inkubation zu vermeiden, wurden mit dem Korsch-Exzenter Manteltabletten verpreßt. Diese Versuche konnten nur Modellcharakter besitzen, da flache Komprimat nicht herstellbar waren und eine automatische Verpressung ausschied.

Die Hüllschichten bestanden aus 200 mg Polyvinylalkohol*.

Zunächst wurden Kerne mit der Exakta 1 mittels planer Augenstempel (1) mit einer Preßkraft von 6,5 kN und einem Gewicht von 8 mg hergestellt.

Rezeptur 5, für den Kern:

Pilocarpin-HCl	26,5 %
Eudragit® RS PM	25,0 %
PMMA-ON s.d.(2)	48,5 %

* PVA 2200, Fluka.

Die entgeltige Verpressung erfolgte so, daß jeweils 100 mg PVA mittels Stempeln mit 13 mm Durchmesser, flach, ohne Facette, an der Korsch-Exzenter-Maschine leicht vorverdichtet wurden, dann legte man konzentrisch eine Augentablette mit je 8 mg Gewicht manuell auf und fügte nach Senkung des Unterstempels wiederum 100 mg PVA zu und verpreßte.

Rezeptur 6

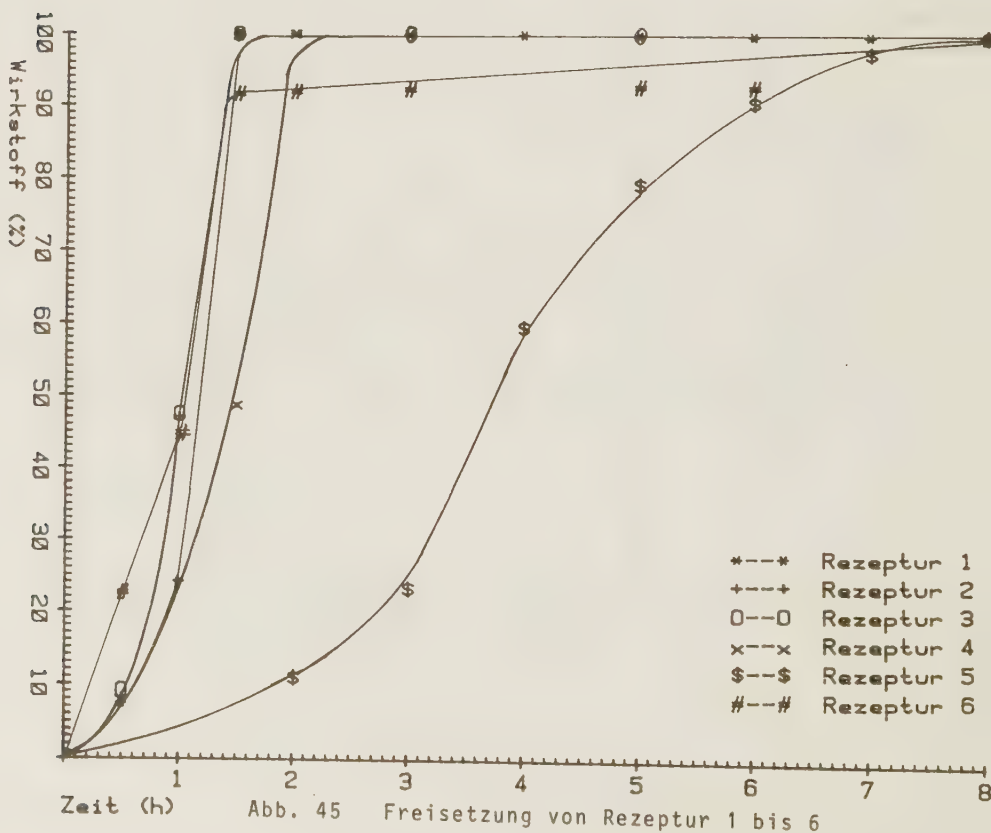
Die Rezeptur entsprach in ihrer Zusammensetzung Rezeptur 5. Allerdings wurden keine 8 mg wiegenden Kerne hergestellt, sondern Preßlinge mit einem Gewicht von 100 mg. Die Hüllschicht bestand wie bei Rezeptur 5 aus 200 mg PVA. Um einen Vergleich zu den Schichtentabletten zu erhalten, erfolgte die Herstellung nach Rezeptur 1 bis 4 (s. Tabelle 11). Es wurden einwandfreie Tabletten von 13 mm Durchmesser und einer Steghöhe von 2 mm erhalten.

Das Verhalten der einzelnen Zubereitungen bei den gleichen Freisetzungsbedingungen wie in Kapitel 15.6. ist in Tabelle 12 und Abbildung 45 zu entnehmen.

Tabelle 12: Freisetungsverhalten von Rezeptur 1 bis 6

Rezeptur	Deckeln (Min.)	Quellen	Zerfallen	100 % Wirkstoff sind freigesetzt nach:
1	nach 45 - 60'	+	+	1,5 Stunden
2	nach 30'	-	+	1,5 Stunden
3	nach 30'	-	+	1,5 Stunden
4	nach 30'	-	+	2 Stunden
5	---	+	-	8 Stunden
6	nach 45 - 60'	-	+	2 Stunden

Tabletten - hergestellt nach den Rezepturen 2 bis 4 deckelten nach 30 bis 35 Minuten und der Wirkstoff war nach 1 1/2 Stunden zu 100 % freigesetzt. Die Komprimat nach Rezeptur 1 und 6 deckelten nach 45 bis 60 Minuten, bei Nummer 1 war der Wirkstoff ebenfalls nach 1 1/2 Stunden freigesetzt, bei Nummer 6 nach 2 Stunden. Anders verhielten sich die Manteltabletten nach Rezeptur 5: Sie blieben trotz starken Quellens unverändert - auch noch nach 6 Tagen. Im Gegensatz zu den Schichtentabletten war der Wirkstoff erst nach 8 Stunden freigesetzt. Aus diesen Versuchen kann der Schluß gezogen werden, daß ein präparativ durch-
aus gangbarer Weg zur Gewinnung von Spezialkomprimaten mit einer beachtlichen Verlängerung der Arzneistoffabgabe in der Herstellung von Manteltabletten besteht. Als Nachteil, der einer praktischen Anwendung am Auge entgegensteht, ist jedoch die relativ große Stärke der Hüllschicht anzusehen.



16. Verpressen mit hohem Druck unter Einsatz eines hydraulischen Rundtisch-Preßautomaten

Nachdem das Zumischen von retardierenden Substanzen wie Eudragit® RS PM bzw. das Lackieren mit Polymeren wie Polyvinylalkohol oder Eudragit® RS PM bzw. das Herstellen von Schichten- und Manteltabletten mit deutlichen Nachteilen verbunden war, sollte anschließend geprüft werden, ob unter Anwendung wesentlich höherer Preßdrücke ein Einfluß auf das Gefüge der resultierenden Matrix und damit auf die Liberationskinetik ausgeübt werden kann. Derartige Versuche können zur Zeit noch nicht ohne Gefahr von Stempelbeschädigungen auf konventionellen Exzenter- oder Rundläufertablettenpressen durchgeführt werden. Es mußte daher nach Möglichkeiten zur Komprimierung von Preßmassen mit vorzüglicher Gewichtseinheitlichkeit unter Anwendung von Preßkräften zwischen 50 und 100 kN gesucht werden.

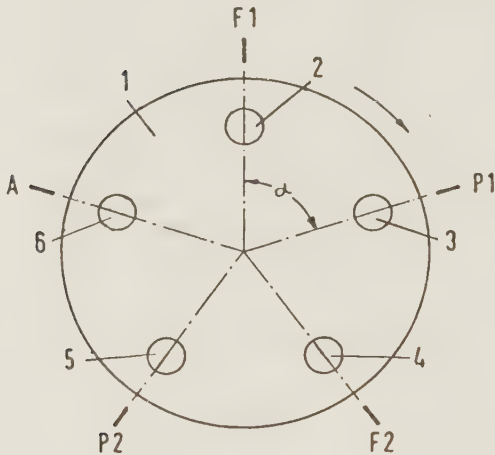
Hierfür könnte der von H. Schreiner und B. Rothkegel (119) entwickelte Rundtisch-Preßautomat der Fa. Siemens, der zur Verarbeitung von anorganischem Material, wie Katalysatoren, Halbleitern usw., konzipiert ist, geeignet sein.

Der Preßautomat dient normalerweise dazu, Preßkörper mit schichtweise verschiedener Zusammensetzung für hochbelastbare elektrische Kontakte herzustellen, also zwei oder Mehrschichtenpreßkörper. Dabei kann man mit Preßkräften bis zu 80 kN verdichten.

Der Preßautomat arbeitet nach folgendem Prinzip (120) (vgl. auch Abbildung 46):

Auf einem drehbaren Rundtisch mit vertikaler Drehachse sind 5 Preßwerkzeuge um jeweils einen Zentriwinkel von 72° zueinander versetzt angeordnet. Dieser Tisch führte keine k o n - t i n u i e r l i c h e Rotationsbewegung wie beim Tablettenrundläufer aus, sondern er bewegt sich schrittweise in einem festgelegten Takt um einen Winkel von 72° .

Den Preßwerkzeugen sind Arbeitspositionen zugeordnet, denen die nachstehend aufgeführten Verfahrensschritte entsprechen (Abb. 46):



1 = Rundtisch
 2-6 = Preßwerkzeuge
 α = Zentriwinkel von 72°
 F1/F2 = Füllen } Arbeits-
 P1/P2 = Pressen } positionen
 A = Ausstoßen }

Abb. 46 Rundtisch-Preßautomat
 nach H. Schreiner und B. Rothkegel

1. Takt = F1 : Füllen einer ersten Masse
2. Takt = P1 : Pressen der ersten Masse
3. Takt = F2 : Füllen einer zweiten Masse über die erste preßverdichtete Schicht
4. Takt = P2 : Pressen der zweiten Preßmasse und gegebenenfalls Nachpressen der ersten Schicht
5. Takt = A : Ausstoßen des fertigen Preßkörpers.

Der Rundtisch wird um den Zentriwinkel von 72° schrittweise im Uhrzeigersinn gedreht; Ober-, Unterstempel und Matrize werden mit dem Tisch gemeinsam zur nächsten feststehenden Arbeitsposition bewegt. Die Verdichtung des Füllgutes an den Preßstationen geschieht durch Hydraulikzylinder durch Niederpressen der Oberstempel. Der Druck jeder Station ist separat einstellbar. Der vorgewählte Wert wird bei jeder Pressung **k o n s t a n t** eingehalten.

Zwischen Oberstempel und Rundtisch befindet sich eine fest angeordnete Fülleinrichtung über deren Einfüllrohr eine erste Pulverschicht in die Matrize gelangt. Die Oberstempel der Preßeinrichtungen sind in einer feststehenden Kurvenschiene geführt und nehmen in den Arbeitspositionen des Füllens und des Ausstoßens eine obere Stellung und in den Arbeitspositionen des Pressens eine untere Stellung ein. In den Preßpositionen weist die Kurvenschiene Aussparungen auf.

Das Besondere an der Presse ist einmal die Tatsache, daß die eingefüllte Pulverschicht in jeder Arbeitsposition mit einem **i n d i v i d u e l l e n k o n s t a n t e n P r e ß - d r u c k** eines hydraulischen Preßzylinders verdichtet wird. Es wird also das pneumatische bzw. hydraulische Prinzip zur Kraftübertragung ausgenutzt.

Zum anderen werden die Preßwerkzeuge bei der zyklischen Vertauschung von Arbeitsposition zu Arbeitsposition **s c h r i t t - w e i s e** bewegt.

Bei der **k o n v e n t i o n e l l e n** Herstellung zweier- oder mehrschichtiger Tabletten werden bekanntlich eine Vielzahl von Preßwerkzeugen kontinuierlich auf einer Kreisbahn an Arbeitspositionen zum Einfüllen der verschiedenen Preßmassen vorbeibewegt. Zwischen diesen Arbeitspositionen werden die Oberstempel der Preßwerkzeuge über eine Oberstempelkurve und schließlich die Hauptdruckrolle niedergedrückt, bis die jeweilige Tabletten-schicht auf eine bestimmte Höhe verdichtet ist.

Die konventionellen Rundläufer sind also weggesteuert, im Gegensatz zum Rundtisch-Preßautomat, der kraftgesteuert ist. Erst diese Kraftsteuerung ermöglicht auch im Gegensatz zur konventionellen Exzenter- und Rundläufertablettenmaschine unabhängig von der Matrizenfüllung das Pressen der einzelnen Schichten mit konstantem Druck.

Auf dem beschriebenen Rundtisch-Preßautomaten der Fa. Siemens (119) wurden mit 9 mm-Stempeln, flach, ohne Facette, verschiedene Pulvermischungen mit konstanter Kraft bis 50 kN verpreßt.

Rezeptur 1:

Pilocarpin-HCl	5 %
Eudragit® RS PM	72 %
PMMA-ON s.d.(2)	ad 100 %

Rezeptur 2:

Eudragit® RS PM	100 %
-----------------	-------

Rezeptur 3:

Eudragit® RS PM	10 %
PMMA-ON s.d.(2)	90 %

Es wurden jeweils 10 mg wiegende Komprimat mit einer Steghöhe von ca. 0,16 mm erhalten.

Mit folgenden Preßkräften wurde verpreßt

- 9,5 kN
- 19 kN
- 38,15 kN
- 50,9 kN

Auf Tablettenmaschinen mißt man im allgemeinen die Preßkraft, die aufgebracht wird, um ein Material zu komprimieren. Instrumentierte Tablettenpressen erlauben die Bestimmung der Preßkräfte, die zur Verdichtung des Materials aufgebracht werden.

Der Preßdruck p errechnet sich dann aus:

$$p = \frac{\text{Preßkraft}}{\text{Stempelfläche}} \left[\frac{\text{kN}}{\text{cm}^2} \right] \quad (\text{Gl. 4})$$

Es gilt: $1 \text{ MPa} = 0,1 \text{ kN} / \text{cm}^2 = 10,197 \text{ kp/cm}^2$.

9 mm-Stempel besitzen eine Fläche von $63,6 \text{ mm}^2$.

Daraus ergibt sich:

9,5 kN	△	150 MPa
19,1 kN	△	300 MPa
38,2 kN	△	600 MPa
51 kN	△	800 MPa

Komprimat, die aus der Pulvermischung von Rezeptur 1 und 3 gewonnen wurden, konnten jeweils durch automatische Pressung hergestellt werden und zeigten eine sehr gute Tablettierfähigkeit.

Tabletten, die aus Rezeptur 2 gewonnen worden waren - also reines Eudragit® RS PM -, hafteten leicht beim Preßvorgang an den Stempelwerkzeugen und zeigten elektrostatische Aufladung.

Betrachtet man ein Komprimat, das mit einer Preßkraft von 51 kN aus Rezeptur 1 hergestellt wurde, gegen einen dunklen Hintergrund, so scheinen einzelne Bezirke infolge der hohen Krafteinwirkung gesintert zu sein (s. Abb. 47).

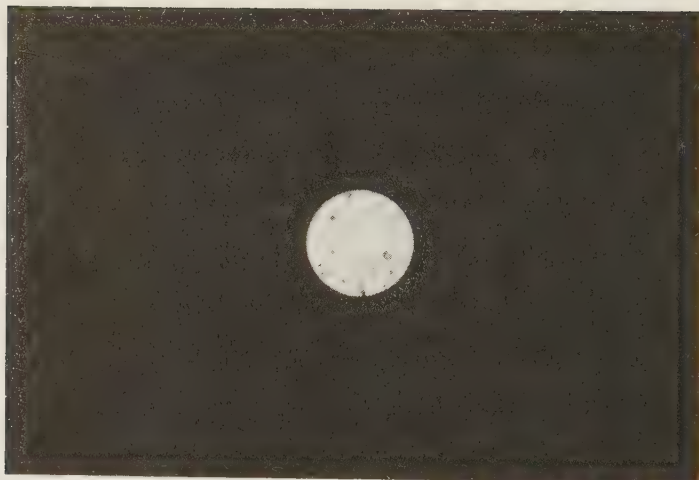
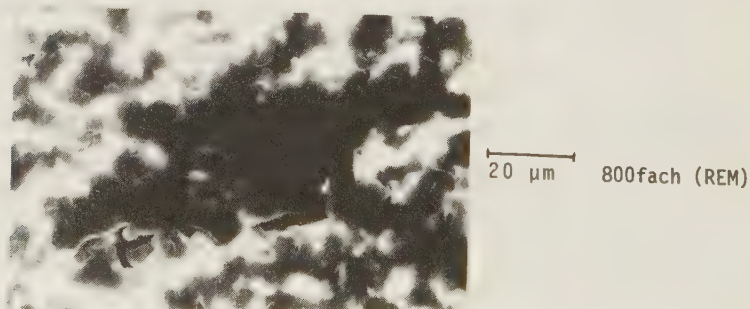


Abb. 47 PMMA-ON-Komprimat, mit 51 kN verpreßt

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM):

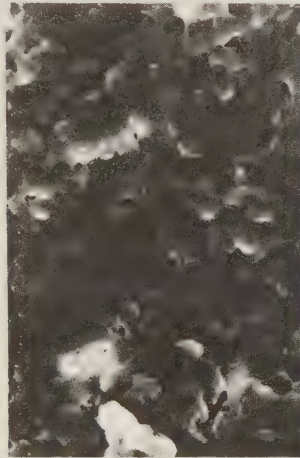
In Abbildung 48 erkennt man, daß die Oberfläche von Komprimaten, die mit 51 kN verpreßt worden waren, bei 800facher Vergrößerung eine weitgehend fusionierte Struktur zeigt. Allerdings sind eine gewisse Porosität und die Umrisse der Primärpartikel erkennbar.



Oberfläche eines PMMA-ON-Komprimates,
mit 51 kN verpreßt

Abb. 48

Die Unterseite eines mit 30 kN verpreßten Komprimates weist bei gleicher Vergrößerung ein ähnliches Erscheinungsbild auf (s. Abb. 49). Somit findet bereits bei 30 kN das sog. "kalte Fließen" statt.



20 µm
800fach (REM)

Unterseite eines PMMA-ON-Komprimates,

Abb. 49 mit 30 kN verpreßt

Vergleichsweise wurden REM-Aufnahmen von Komprimaten bei 200-facher Vergrößerung, die mit den beschriebenen Augenstempeln (s. Kapitel 12.) auf der Exakta 1 mit einer Preßkraft von 15 kN hergestellt wurden, angefertigt. Wie Abbildung 50 ausweist, besteht die Oberfläche größtenteils aus nicht fusionierten Sprühtrocknungspartikeln hoher Packungsdichte. In der darunter sichtbaren Bruchzone beobachtet man den prinzipiell gleichen Aufbau, allerdings mit etwas größerer Porosität.

Auf Grund dieser Untersuchungen kann infolge des deutlich erkennbaren inneren Luftvolumens das leichte Eindringen von Inkubationsflüssigkeiten angenommen werden. Es ist also nicht zu

erwarten, daß eine Elution von Wirkstoffen behindert wird (s. Kapitel 15.3.).



Abb. 50 PMMA-ON-Komprimat mittels Augenstempel mit 15 kN hergestellt

Abbildung 51 stellt die untere Fläche des Komprimates bei 900-facher Vergrößerung dar. Auch hier erkennt man die diskutierte Porosität.

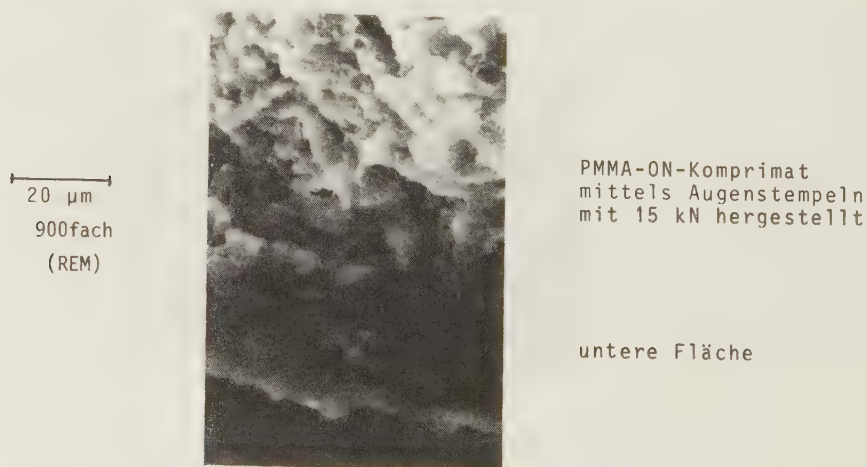


Abb. 51

Freisetzungsverhalten

Der Wirkstoff war zu 100 % ebenfalls nach sehr kurzer Zeit, nämlich nach 11 Minuten, freigesetzt.

Dies bedeutet, daß auch ein Verpressen mit verhältnismäßig hohem Druck keine Verzögerung der Wirkstoffliberation bewirkt.

17.

Diskussion von Kapitel 11 bis 16

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, daß die neue Poly-methacrylsäure-Dispersion mit einer Mindestfilmbildungstemperatur von ca. 50 °C, kurz PMMA-ON, problemlos mittels Zweistoff- oder auch Dreistoffdüse durch Sprühtrocknung in ein pulverförmiges Produkt überführt werden kann. Die Scheibentrocknung mit Hilfe des größeren Labortrockners Niro Atomizer lieferte mit ca. 70 % eine höhere Ausbeute als die mit Düsen betriebene Laborapparatur. Es fielen immer Hohlkugeln mit isotropem Erscheinungsbild im Polarisationsmikroskop an, die röntgendiffraktometrisch amorph waren. Durch PMMA-ON wird im Sörensen-Phosphat-Puffer pH 7,4 keine Viskositätssteigerung beobachtet, was sich im Hinblick auf die spätere Verwendung am Auge als äußerst günstig erweisen könnte. Die Polymersubstanz ist also im physiologischen Puffer praktisch unlöslich.

Obwohl die Prognose für die Tablettierfähigkeit dieses Materials aufgrund des niedrigen Schüttgewichtes und des ungünstigen Böschungswinkels sehr schlecht war, konnten mit Hilfe der mit speziellen ophthalmologischen Werkzeugen ausgestatteten Exzentermaschine und eines hydraulischen Rundtisch-Preßautomaten dünne Komprimat gewonnen werden.

Dieser günstige Befund war auch deswegen nicht vorherzusehen, da tribomechanische Versuche ungünstige Resultate ergaben:

Ein Vermahlen mit längerer Arbeitsdauer zeigte infolge Reibung und Wärmeentwicklung in der Mühle das Entstehen glasartiger Produkte.

Die neue, sterile PMMA-ON-Polymerengrundlage und die Tablettenform erwiesen sich bei Verträglichkeitsprüfungen am Kaninchen und Menschen als sehr gut verträglich.

Die anschließende Einarbeitung von Pilocarpin-HCl bzw. der Base konnte problemlos geschehen; die Wirkstoffliberation erwies sich jedoch als unbefriedigend, da 100 % bereits nach 10 Minu-

ten freigesetzt waren. Eine Inhibition der Wirkstoffdiffusion aus der Tablette konnte durch Lackieren mit Polyvinylalkohol bzw. mit Eudragit® RS PM erreicht werden. Sie bewirkte zwar eine gewisse Verzögerung von 40 Minuten bis 2 Stunden, aber nicht die angestrebte Ausdehnung auf einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden.

Die potentiometrische Chlorid-Bestimmung des Sprühproduktes mit einem theoretischen Gehalt von 3,5 % Pilocarpin-HCl ergab, daß sich das Verhältnis Pilocarpin zu PMMA-ON durch den Sprühprozess verschiebt. Hierfür ist die Tatsache verantwortlich, daß sich ein Teil der Acrylharzdispersion filmartig in der Sprühtrocknungsapparatur abscheidet, was einen Anstieg des Pilocarpin-Gehaltes auf etwa das 10fache zur Folge hat.

Die Herstellung und anschließende Freisetzungsprüfung von Schichten- bzw. Manteltabletten ergab eine Wirkstofffreigabe über 8 Stunden. Das Ergebnis konnte im Prinzip als befriedigend gelten, nur ist die Applikation von relativ großen Manteltabletten - für die Anwendung am Auge sollte das Einzelgewicht ca. 20 mg betragen - praktisch undurchführbar.

Auch die Verpressung mit verhältnismäßig hohen Preßkräften von maximal 51 kN mit Hilfe des Rundtisch-Preßautomaten vermag nicht eine Verzögerung der Wirkstoffliberation zu bewirken.

Als Vorteile können also angesehen werden:

- 1.) Gewinnung eines voluminösen, pulverförmigen Polymerenmaterials
- 2.) Unlöslichkeit dieser Substanz im wässrigen Milieu
- 3.) Tablettierfähigkeit zu dünnen Komprimaten
- 4.) Möglichkeit der Einarbeitung von Wirkstoffen
- 5.) Gute ophthalmologische Verträglichkeit.

Als Nachteil gilt:

- Unbefriedigende Retardierung.

18. Versuche zur Überführung von Pilocarpin
in eine schwerlösliche Form

Bisher war versucht worden, durch ein unlösliches Trägersystem (PMMA-ON) bzw. durch den Einsatz von Eudragit® RS PM zu diesem Grundlagenpolymeren eine Retardierung des Wirkstoffes zu erreichen. Nachdem die Ergebnisse in dieser Hinsicht unbefriedigend ausgefallen waren, gelang die Herstellung von Manteltabletten mit einem günstigen Retardierungseffekt bis zu 7 Stunden. Nun erwies sich die Anwendungsdauer als zufriedenstellend, jedoch nicht die Dicke der am Auge zur Anwendung zu gelangenden Arzneiform.

Deshalb sollte nun versucht werden, Pilocarpin als Wirkstoff in eine schwerlösliche Form zu überführen.

Dem Problem der zu raschen Freisetzung von Pilocarpin aus Trägersystemen sind offenbar schon andere Autoren nachgegangen. In der Literatur findet man einige Quellen, aus denen eine Wirkstoffänderung hervorgeht (105,106,107,108,109,110,90,115). Es wurde u.a. versucht, Umsetzungen mit Polyacrylsäure, mit Carboxymethylcellulose, mit Acrylsäurelaurylmethacrylat-Copolymer, mit Alginsäure und Phosphorsäure durchzuführen.

Eigene Versuche mit Polyacrylsäure, mit Alginsäure und mit Celluloseacetatphthalat brachten keine befriedigende Lösung.

Umsetzung von Pilocarpin-Base mit Embonsäure zu
Pilocarpin-pamoat

In der Pharmazeutischen Stoffliste (35) und im Merck Index (36) findet man die Pamosäure bzw. Embonsäure. Sie ist chemisch gesehen eine:

4,4'-Methylen-bis-(3-hydroxy-2-naphthoesäure) (IUP)

bzw.

1,1'-Dinaphtylmethan-2,2'-dihydroxy-3,3'-dicarbonsäure:

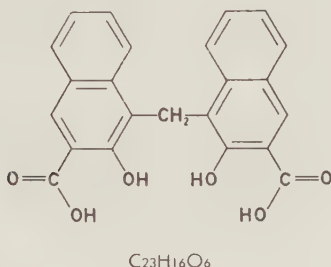


Abb. 52

Pharmazeutisch relevant ist die Anmerkung, daß sie keine spezifische Eigenwirkung besitzt. Das Molekulargewicht beträgt 388,36; die Zersetzung der Säure setzt oberhalb von 280 °C ohne Schmelzen ein. Embonsäure ist praktisch unlöslich in:

- Wasser
- Alkohol
- Ether
- Benzol
- Essigsäure.

Etwas löslich in Chloroform; löslich in:

- Natronlauge
- Dimethylformamid
- Aceton

- Methanol
- Pyridin
- Nitrobenzol

Pharmazeutisch wird Embonsäure zur Salzbildung mit zum Teil beabsichtigter Schwerlöslichkeit verwendet, z.B.:

- mit Pyrvinium als Viprynum embonate (BAN)
als Anthelmintikum (Molevac[®], Fa. Parke
Davis)

oder man verwendet es als

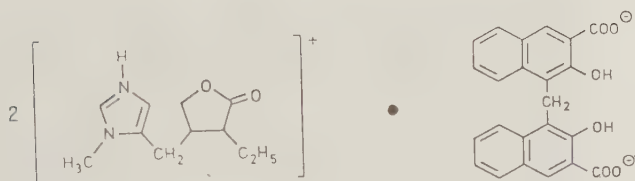
- Cycloguanil embonate (BAN) bzw.
- Cycloguanil pamoate (USAN) in
Camolar[®] (Fa. Parke Davis, USA) als
Mittel gegen Malaria.

In der Literatur sind Methoden über die Umsetzung von Embonsäure mit Pilocarpin (37,38,39,40,41,42,18,19) beschrieben.

Die Herstellung von Pilocarpin-pamoat erfolgte nach (40):

388 mg (= 1 mMol) Embonsäure werden bei 20 °C in eine frisch zubereitete Lösung von 416 mg (= 2 mMol) Pilocarpin in 0,4 ml wasserfreiem Dimethylformamid eingetragen. Man rührt die erhaltene Suspension 25 Minuten lang bei 20 °C, wobei eine klare Lösung entsteht, die langsam mit 4 ml Aceton bis zur beginnenden Trübung verdünnt und danach 72 Stunden bei 5 bis 10 °C stehen gelassen wird. Der ausgefallene Feststoff wird danach abfiltriert. Man suspendiert ihn während 5 Minuten bei 20 °C in 25 ml Aceton. Die erhaltene feine Suspension wird bei 70 °C im Vakuum eingedampft. Dieser Prozess (Suspendieren in Aceton und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum) ist dreimal zu wiederholen. Der zuletzt erhaltene kristalline Rückstand wird gemischt und 1 Stunde lang bei 20 °C stehen gelassen. Man erhält hellgelbe Kristalle, die in einer Trockenpistole anschließend 22 Stunden lang bei 55 bis 60 °C und einem Vakuum von 0,15 bis 0,005 mm Hg gehalten werden. Dabei resultiert eine Ver-

bindung in Form hellgelber Kristalle, die formal in folgender Weise gekennzeichnet werden kann:



Pilocarpin-pamoat

Abb. 53 MG: 804,96

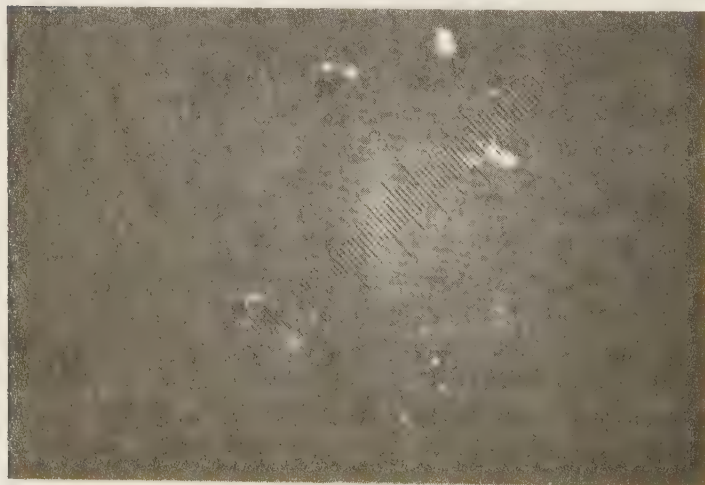
19. Analytische Kennzeichnung von Pilocarpin-pamoat

Die Herstellung des Pilocarpin-pamoates geschah nach einer konventionellen Methode, bei der allerdings **keine** stöchiometrische Umsetzung erfolgte. Der Herstellungsvorgang, insbesondere das mehrfache Umfällen in Aceton, ergab jedoch ein Produkt, das sich deutlich anders verhält als eine physikalische Mischung der beiden Bestandteile.

Eine nähere Charakterisierung der neu hergestellten Substanz folgt anschließend.

- PMK

Betrachtet man Pilocarpin-pamoat im Polarisationsmikroskop, so findet man eine fast ausschließlich isotrope Substanz mit einem Durchmesser von 12 bis 50 μm vor. Daneben erkennt man aber auch anisotrope Bereiche (Abb. 54).



40 μm
300fach (PMK)

Abb. 54 Pilocarpin-pamoat

Mischt man 35 % Pilocarpin-pamoat zu sprühgetrocknetem PMMA-ON und stellt so das Tablettiergut her, so finden sich überwiegend isotrope, kugelförmige Partikel neben anisotropen mit einem Teilchendurchmesser von 10 bis 40 μm (Abb. 55).



Abb. 55 Pilocarpin-pamoat 35 %

Ebenso sieht ein Pulver aus, dem noch 1 % Aerosil[®] 200 als Gegenklebmittel zugemischt worden war.

Etwas kleinere Hohlkugeln erhält man (10 - 30 μm), wenn man zum Vergleich eine 3,5proz. Pilocarpin-HCl-Lösung zusammen mit der 5proz. PMMA-ON-Dispersion versprüht (vgl. Kapitel 11.3 und Kapitel 14.).

Man erkennt wiederum ein überwiegend isotropes Produkt (Abbildung 56).

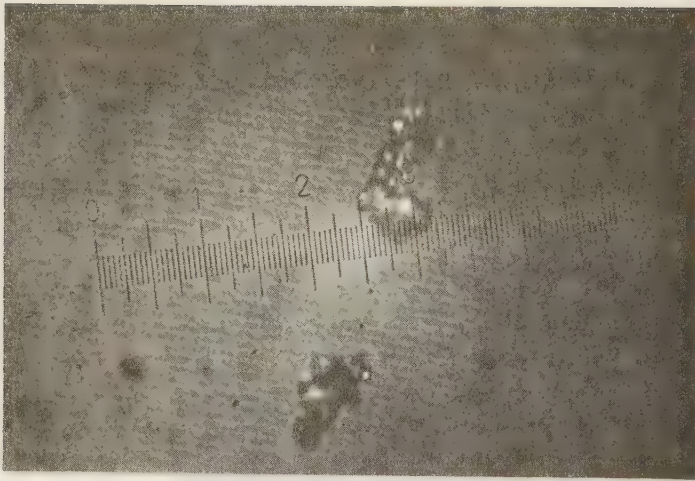
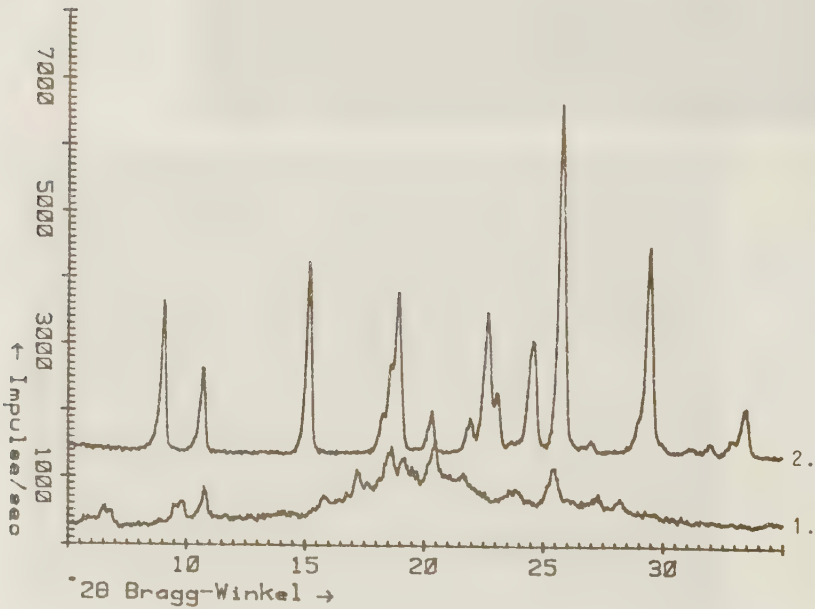


Abb. 56 Pilocarpin-HCl 3,5 % mit PMMA-ON -sprühgetrocknet

- RD



Pulverdiffraktogramm

Abb. 57 1. Probe: Pilocarpin-pamoat

2. Probe: Embonsäure

Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie ergaben, daß Pilocarpin-pamoat als teilkristallines Produkt anfällt (Abb. 57, 1. Probe).

Im R E M erscheint Pilocarpin-pamoat bei 1000facher Vergrößerung ohne eine charakteristische Kristallform (Abb. 58)

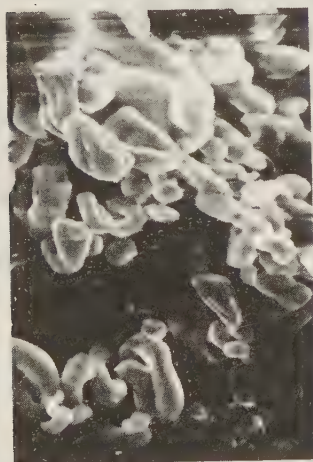


Abb. 58 Pilocarpin-pamoat

Reine Embonsäure (Abb. 57, 2. Probe) zeigt im RD ein ausgeprägt kristallines Verhalten.

Stellt man eine Mischung aus sprühgetrocknetem PMMA-ON und 16 % Pilocarpin-pamoat her, so erscheint das Produkt im RD überwiegend amorph (Abb. 59, 1. Probe).

Die Kristallinität muß mit steigendem Pilocarpin-pamoatanteil zunehmen, wie eine Mischung mit 35 % Pamoat (Abb. 59, 2. Probe) erkennen läßt.

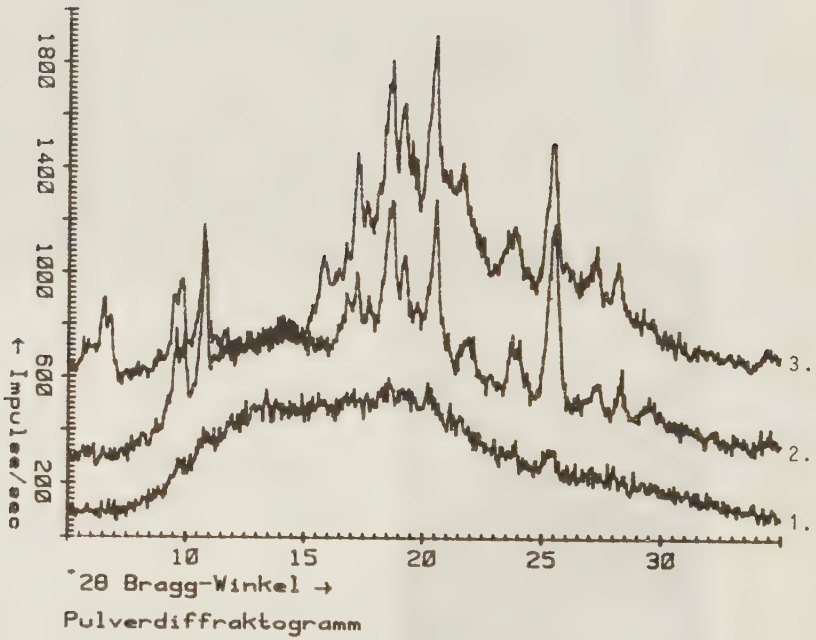


Abb. 59

1. Probe: Pilocarpin-pamoat 16 % in PMMA-ON
2. Probe: Pilocarpin-pamoat 35 % in PMMA-ON
3. Probe: Pilocarpin-pamoat, rein

- DTA

Pilocarpin-pamoat zeigt bei der DTA-Untersuchung einen stark ausgeprägten endothermen Peak bei $158,8^{\circ}\text{C}$ (Abb. 60).

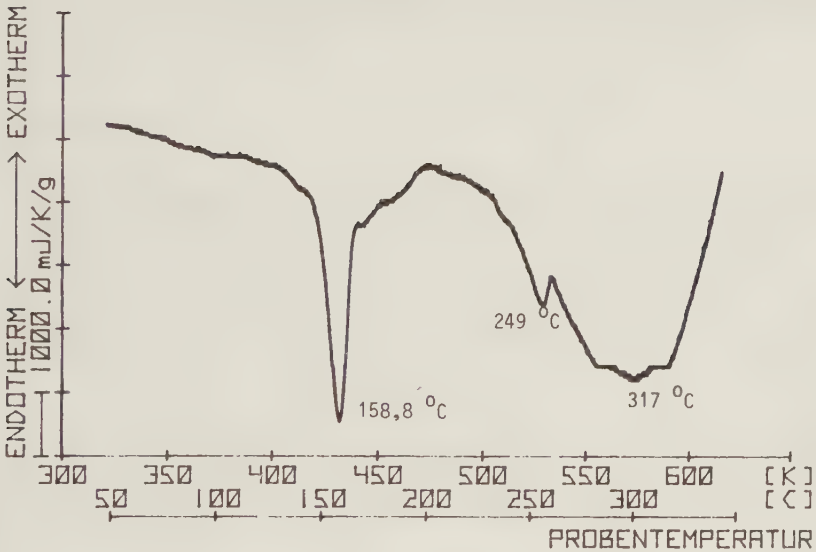


Abb. 60 Pilocarpin-pamoat

Im Heiztischpolarisationsmikroskop erweichen bei dieser Temperatur vereinzelte kleinere anisotrope Bereiche und werden isotrop. Bei ca. 250°C zeigen weitere anisotrope Bereiche die gleiche Erscheinung.

Im Kurvenverlauf der DTA ist dieser Vorgang an einer weiteren endothermen Auslenkung bei 249°C erkennbar. Ab 310°C tritt dann im Heiztischpolarisationsmikroskop sichtbar der Zersetzungsprozeß in Form einer Braunfärbung des Produktes ein. In der DTA-Kurve erscheint bei 317°C ein breiter Zersetzungspeak, der auf Embonsäure, die im Produkt enthalten ist, zurückzuführen ist.

Embonsäure zeigt im DTA-Kurvenverlauf (s. Abb. 61) einen scharfen endothermen Schmelzpeak bei 318°C .

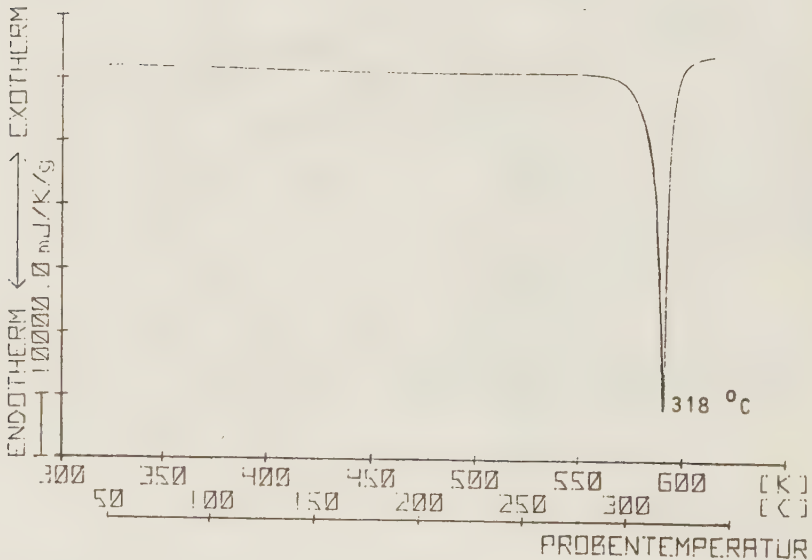


Abb. 61

Titrimetrische und Photometrische Gehaltsbestimmung

- Titrimetrisch

Nach der Ph.Eur. I/II-Methode wird die Gehaltsbestimmung (128) von Pilocarpin-Hydrochlorid oder Pilocarpin-Nitrat durch Titration mit 0,1N Perchlorsäure unter Zusatz von Oracetblau-B-Lösung als Indikator in wasserfreiem Medium durchgeführt. Wendet man dieses Verfahren auf Pilocarpin-pamoat an, so ergibt sich bei einer Einwaage von 176,9 mg ein Gehalt von 43,4 %, berechnet als Pilocarpin-Base.

- Photometrisch

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse wurde anschließend auf spektralphotometrischem Wege die Bestimmung der Komponenten des Pamoates bei einer Wellenlänge von 360 nm durchgeführt. Vermessen wurden Proben in 1proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Bei 360 nm zeigt die Embonsäure in diesem Lösungsmittel ein Maximum ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 108$), wogegen Pilocarpin-Base bei dieser Wellenlänge in hydrogencarbonathaltiger Lösung keine Extinktion zeigt.

Der Gehalt an Embonsäure im Pamoat wurde mit 59,6 % ermittelt. Rechnet man auf molare Verhältnisse um, so ergibt sich ein Verhältnis von 1 Mol Embonsäure: 1,25 Mol Pilocarpin-Base, entsprechend 40,4 %.

Dieses Ergebnis stimmt mit der titrimetrischen Gehaltsbestimmung überein, wo ein Gehalt von 43,4 % Pilocarpin-Base ermittelt worden war.

20. Pulvertechnologische Kennzahlen von Pilocarpin-pamoat

Im Hinblick auf die beabsichtigte Verpressung mußte geprüft werden, in welchem Maße der Zusatz von Pilocarpin-pamoat zur Polymergrundlage die physikalischen Kennzahlen des Preßgutes beeinflußt. Dazu wurde sowohl reines Pilocarpin-pamoat sowie eine Mischung aus 35 % dieses Wirkstoffes mit 65 % PMMA-ON s.d.(2) untersucht und mit den in Tabelle 8 zusammengefaßten Daten der sprühgetrockneten Substanzen verglichen.

Tabelle 13 enthält die Kennzahlen des mit der Zweistoffdüse dargestellten reinen Acrylates.

Tabelle 13: Pulvertechnologische Kennzahlen von Pilocarpin-pamoat (s. auch Kapitel 11.4.).

	Pilocarpin-pamoat	Pilocarpin-pamoat 35% PMMA-ON s.d.(2) 65 %	PMMA-ON 5 % s.d.(2)
Schüttgew. (g/ml) = R	0,35	0,31	0,23
Schüttvol. ($\frac{\text{ml}}{\text{g}}$)	2,86	2,5	4,32
Stampfgew. ($\frac{\text{g}}{\text{ml}}$)	0,62	0,6	0,29
Stampfvol. ($\frac{\text{ml}}{100\text{g}}$)	285,71	287,3	341
Böschungswinkel	52°	53°	60,1°
Dichte der gesprühten Teilchen = D	2,26	1,96	1,52
Spez. Vol. der gesprühten Teilchen ($\frac{1}{D}$)	0,443 ml	0,510 ml	0,658 ml
Intrapartikuläres Luftvolumen	37,45 ml $\hat{=}$ 13,1 %	42,94 ml $\hat{=}$ 14,95 %	55,81 ml $\hat{=}$ 16,37%
Interpartikuläres Luftvolumen	203,91 ml $\hat{=}$ 71,37%	196,36 ml $\hat{=}$ 67,3 %	219,43 ml $\hat{=}$ 64,35%

Die Dichte wurde mittels Fekrumeter (30) bestimmt.

Die Untersuchungsergebnisse weisen aus, daß reines Pilocarpin-pamoat und infolgedessen auch die Mischungen weniger voluminös sind. Dadurch wird die Fließfähigkeit, dargestellt durch den Böschungswinkel, günstig beeinflußt, ohne daß indessen von einer problemlosen Fließfähigkeit gesprochen werden kann. Auffällig ist noch, daß unter den gewählten Sprühbedingungen das intrapartikuläre Luftvolumen bei Einsatz der Zweistoffdüse in der gleichen Größenordnung liegt.

21. Tablettierung von Pilocarpin-pamoat

Nun sollte geprüft werden, ob sich Pilocarpin-pamoat verpressen läßt. Dazu wurden verschiedene Rezepturen erstellt (38):

Rezeptur 1:

Pilocarpin-Pamoat	8 %
PMMA-ON s.d. (2)	ad 100 %

Rezeptur 2:

Pilocarpin-pamoat	16 %
PMMA-ON s.d. (2)	ad 100 %

Rezeptur 3:

Pilocarpin-pamoat	35 %
PMMA-ON s.d. (2)	ad 100 %

Die Mischungen wurden mit der Exakta 1 unter Einsatz der neu entwickelten Augenstempel (Kapitel 12) mit einer Preßkraft von 15 kN zu Komprimaten, die durchschnittlich 10 mg wogen, verarbeitet. Die Tabletten waren durch den Komprimierungsprozess elektrostatisch leicht aufgeladen und klebten etwas am Unterstempel. Das Kleben war umso ausgeprägter, je höher der Wirkstoffzusatz war. Die elektrostatische Aufladung ließ sich durch 10proz. Wasserzusatz - dem dann außerdem noch eine Weichmacherefunktion (18) zukam - völlig beheben.

Die relative Standardabweichung lag mit 2,5 %, 3,7 % bzw. 6,5 % für Rezeptur 1, 2 und 3 noch unterhalb der höchstzulässigen Abweichungen vom Durchschnittsgewicht laut Anforderungen der Ph. Eur. III (127).

Um das Kleben - gerade von Rezepturmischung 3 mit 35proz. Anteil Pilocarpin-pamoat - zu beheben, wurde der Füllschuh wie folgt verändert:

Anbringung einer 3 mm starken Teflonbeschichtung am unteren Rand des Füllschuh

Durch diese Maßnahme kann das Kleben der Komprimierte am Unterstempel weitestgehend behoben werden. Es trat aber ein weiteres Problem auf: Einige der Tabletten wurden vom zurückgleitenden Füllschuh zerbrochen.

Um das Abstreifen der Komprimierte günstiger zu gestalten, wurde am Füllschuh eine kleine Bürste angebracht (s. Abb. 62). Sie verhinderte das Hineinrutschen der Komprimierte auf den Unterstempel und damit das Zerschneiden der Tabletten durch den Füllschuh. Als weitere Schwierigkeit erwies sich die Tatsache, daß die Bürste bei Zurückgleiten in die Ausgangsposition Pulver aus dem gefüllten Unterstempel streifte.

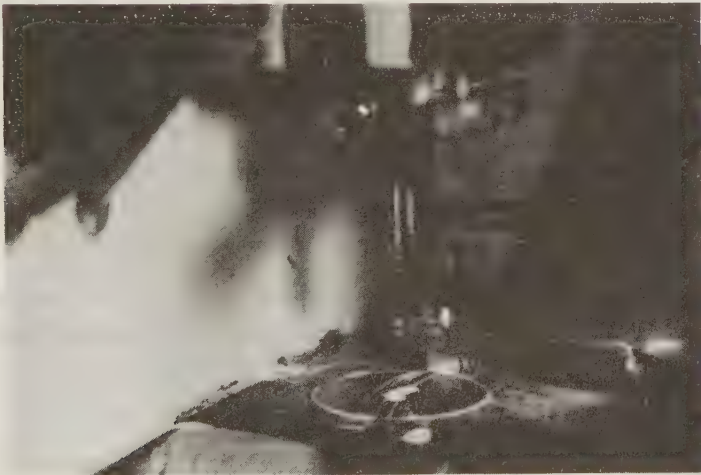


Abb. 62 Füllschuh mit kleiner Bürste

Deshalb wurden die Preßwerkzeuge um 90 Grad gedreht, so daß die Bürste (s. Abb. 63) nicht mehr an der Schmalseite des Unterstempels, sondern an der Breitseite abstreift:

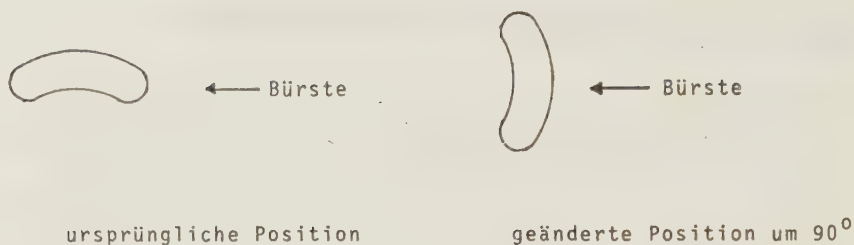


Abb. 63

Das Zerbrechen der Komprimat kann auf diese Weise praktisch ganz behoben werden.

Eine weitere Verbesserung des Tablettierungsvorganges kann zusätzlich durch Abändern der Rezeptur erzielt werden:

Rezeptur 4:

Pilocarpin-pamoat	35 %
PMMA-ON s.d. (2)	64 %
Aerosil® 200	1 %

Durch den Zusatz von 1 % Aerosil® kann mit 25 Hub/Min. verpreßt werden. Die relative Standardabweichung mit 3,5 % weist gegenüber ursprünglich 6,5 % ebenfalls günstigere Werte auf.

- Verpressen mit hohem Druck auf dem hydraulischen
Rundtisch-Preßautomat

Von Interesse war, wie die wachsartige, leicht klebende Pilocarpin-pamoat-Mischung sich beim Verpressen mit hohem Druck verhalten würde.

Folgende Rezepturen wurden verpreßt:

Rezeptur 1:

Pilocarpin-pamoat	16 %
PMMA-ON s.d. (2)	ad 100 %

Als Vergleich diente reines sprühgetrocknetes PMMA-ON, das als Rezeptur 2 bezeichnet wurde. Zum Einsatz kam wiederum der Rundtisch-Preßautomat nach H. Schreiner und B. Rothkegel (119,120) von Kapitel 16.

Mittels 9,5 mm-Stempeln wurden etwa 15 mg wiegende Komprimat mit einer Steghöhe von ca. 0,17 mm hergestellt.

Mit folgenden Preßkräften wurde verpreßt:

- 78,2 kN
- 44,2 kN
- 19,3 kN

In allen Fällen war die Verpreßbarkeit von reinem PMMA-ON sehr gut.

Die relative Standardabweichung betrug 1,8 %.

Ebenfalls gut verpressen ließ sich die Mischung aus Rezeptur 1. Allerdings klebten die Komprimat vereinzelt am Oberstempel.

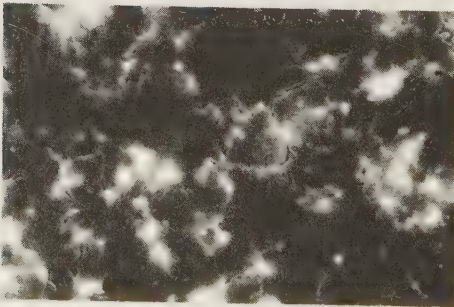
Betrachtet man Komprimat, die nach Rezeptur 1 bzw. 2 und einer Preßkraft von 78,2 kN hergestellt worden waren, im REM (Abb. 64 und 65), so sieht man bei 4000facher Vergrößerung des reinen sprühgetrockneten und verpreßten PMMA-ON-Komprimates ein Fusionieren der einzelnen hohlkugelartigen Partikel. Das gleiche

Phänomen kann man bei einer vergleichsweise geringen Vergrößerung von nur 400fach bei Komprimaten mit 16 % Pilocarpin-pamoat in verstärktem Maße erkennen.



5 μm
4000fach (REM)

Abb. 64 PMMA-ON mit 78,2 kN verpreßt



5 μm
4000fach (REM)

Abb. 65 Pilocarpin-pamoat 16 % mit 78,2 kN verpreßt

22. Biegekraftmessungen

22.1. Entwicklung einer Apparatur zur Bestimmung des Biegemomentes

Mit Rücksicht auf die ophthalmologische Anwendung können nur Komprimata mit einer hinreichenden Flexibilität problemlos eingesetzt werden. Harte oder spröde Preßlinge würden die Gefahr einer Augenverletzung mit sich bringen.

Es wurde deshalb eine kontinuierlich arbeitende Apparatur zur Messung der Biegekraft unter Berücksichtigung von Konstruktionsmerkmalen, die von D. Prütting (1) vorgestellt wurden, entwickelt.

Durch die spezielle Form der Komprimata bedingt, erwies sich diese Art von Apparatur und nicht die Versuchsanordnung des diametralen Druckversuches, wo der Preßling zwischen zwei Flächen eingespannt und diametral zusammengedrückt wird, als günstiger; auch der Biegeversuch, bei dem der Preßling auf zwei Stützen aufgelegt und in der Mitte belastet wird (114), war im vorliegenden Fall unzweckmäßig.

Die Abbildung 66 und 67 zeigen die Apparatur zur Messung des Biegemomentes. Das Meßprinzip stellt eine **K r a f t m e s s u n g** dar (113).

Beschreibung der Apparatur und Ausführung der Messung: siehe Anhang 31.2.12).

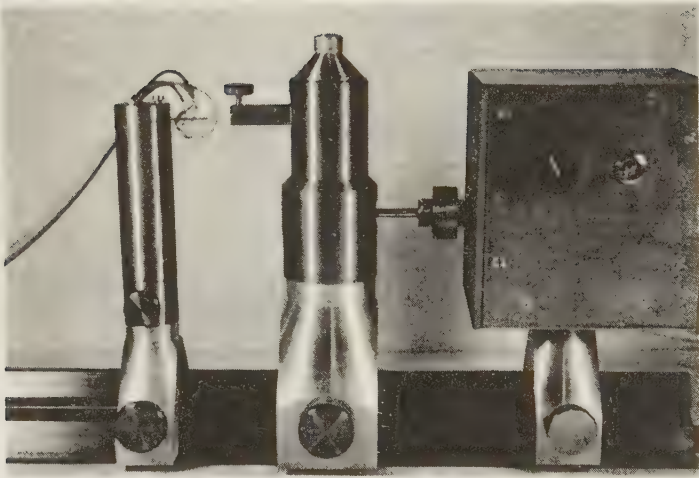


Abb. 66 Apparatur zur Bestimmung des Biegemomentes

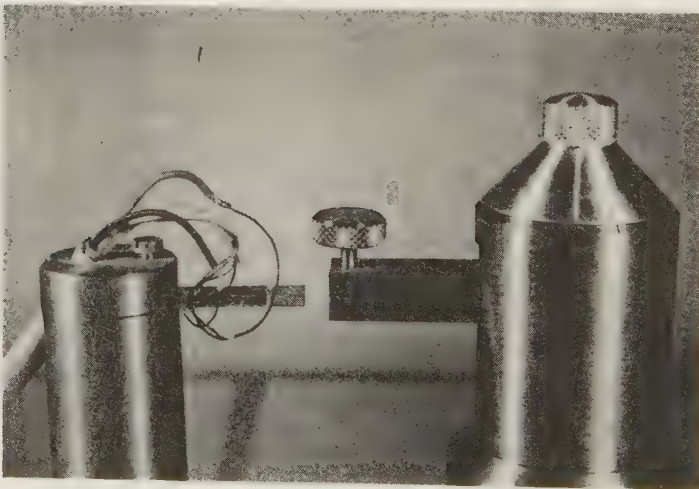


Abb. 67

22.2.

Diskussion der Meßergebnisse

Das unterschiedliche Verhalten der potentiell am besten geeigneten Komprimata kann Tabelle 14 entnommen werden.

Danach sind bezüglich der mechanischen Eigenschaften die Substanzen Eudispert[®] nv und Eudragit[®] L am besten zu beurteilen. Für einen Basisversuch wurde nämlich zuerst eine Polyacrylsäure-Folie (Nr. 10), die durch Ausgießen einer 2proz. ethanolischen Eudispert[®] nv-Lösung gewonnen worden war, unter den genannten Versuchsbedingungen vermessen. Die Stärke der Foliensteghöhe war der der Komprimata angepaßt. Diese Folie hielt einer Kraft von $19 \cdot 10^{-2}$ N stand, was einem Biegemoment von $68,4 \cdot 10^{-2}$ N · mm entspricht. Es folgten Komprimata, die aus 10proz. Eudragit[®] L 30 D-Dispersion mittels Zweistoffdüse und mit 10 kN verpreßt worden waren. - Für den vorgesehenen Einsatz als Grundlagenpolymere in ophthalmologischen Komprimaten scheiden sie jedoch wegen ihrer Löslichkeit in der Tränenflüssigkeit aus.

Das in dieser Hinsicht sehr gut geeignete PMMA-ON entspricht praktisch dem Eudragit[®] L und ist somit als zweitbestes Produkt anzusehen. Durch den Zusatz von Pilocarpin-pamoat (Nr. 14, 15) wird zwar eine Beeinträchtigung der Flexibilität bewirkt; insgesamt sind die Werte dennoch als günstig zu beurteilen.

So konnte man einerseits die Kräfte messen, mit denen die Preßlinge maximal belastet werden können, andererseits war es auch möglich, mit der "Biegekraft-Apparatur" aus der Senkgeschwindigkeit den Weg und das sich daraus ergebende Biegemoment M_B (22) zu bestimmen.

$$M_B = F \cdot L \text{ (Nmm)}$$

$$\text{Gl. 5}$$

$$F = \text{Kraft (N)}$$

$$L = \text{Hebelarm} = 3,6 \text{ mm}$$

Tabelle 14: Ergebnisse der Biegekräftmessung

Substanz-Nr. Weg (mm) Kraft F (N) Biegemoment $M_B = F \cdot L$ (Nmm)

10	5,7	$19 \cdot 10^{-2}$	$68,4 \cdot 10^{-2}$
4	2,6	$9,5 \cdot 10^{-2}$	$34,3 \cdot 10^{-2}$
13	2,6	$9,5 \cdot 10^{-2}$	$34,3 \cdot 10^{-2}$
9	2,6	$8,5 \cdot 10^{-2}$	$30,7 \cdot 10^{-2}$
2	2,5	$8,4 \cdot 10^{-2}$	$30,2 \cdot 10^{-2}$
12	2,2	$8,4 \cdot 10^{-2}$	$30,2 \cdot 10^{-2}$
11	2,1	$8,2 \cdot 10^{-2}$	$29,5 \cdot 10^{-2}$
16	2,1	$7,8 \cdot 10^{-2}$	$28,1 \cdot 10^{-2}$
14	1,7	$6,1 \cdot 10^{-2}$	$21,8 \cdot 10^{-2}$
17	1,9	$5,2 \cdot 10^{-2}$	$18,7 \cdot 10^{-2}$
8	1,9	$5,2 \cdot 10^{-2}$	$18,7 \cdot 10^{-2}$
1	1,0	$3,6 \cdot 10^{-2}$	$13 \cdot 10^{-2}$
15	1,1	$3,6 \cdot 10^{-2}$	$13 \cdot 10^{-2}$
7	1,2	$3,5 \cdot 10^{-2}$	$12,6 \cdot 10^{-2}$
6	0,8	$2,8 \cdot 10^{-2}$	$10,2 \cdot 10^{-2}$
3	0,7	$2,3 \cdot 10^{-2}$	$8,1 \cdot 10^{-2}$
5	0,5	$1,4 \cdot 10^{-2}$	$4,9 \cdot 10^{-2}$

Aufschlüsselung der in Tabelle 14 untersuchten Substanzen

Preßkraft (kN)

Nr. Substanz

1	Eudragit® L 100	3,5
2	Eudragit® L 5 % s.d.(2)	10
3	Eudragit® L 5 % s.d.(2)	3,5
4	Eudragit® L 10 % s.d.(2)	10
5	Eudragit® L 10 % s.d.(2)	3,5
6	Eudragit® L 5 % / 1N NaOH mit Phosphorsäure ausgefällt	3,5
7	Eudragit® L 5 % / Ethanol 60 % (Rotationsverdampfer)	3,5
8	Eudragit® L 5 % + Pillocarpin-HCl 0,83 % (Koazervat)	10
9	Eudragit® L 6 % + Pillocarpin-HCl 0,5 % s.d.(3)	12
10	Eudispert® nv 2 % / Ethanol 80 %	Folie
11	PMMA-ON 5 % s.d.(2)	10
12	PMMA-ON 5 % Niro	10
13	PMMA-ON 5 % + 1 % Aerosil® 200 Niro	10
14	Pilocarpin-pamoat 16 % + PMMA-ON s.d.(2) 84 %	10
15	Pilocarpin-pamoat 35 % + PMMA-ON s.d.(2) 65 %	10
16	Pilocarpin-pamoat 16 % + PMMA-ON s.d.(2) 83 % + Aerosil® 200 1 % + 10 % Wasser	10
17	Pilocarpin-pamoat 35 % + PMMA-ON s.d.(2) 64 % + Aerosil® 200 1 % + 10 % Wasser	10

s.d. (2) Sprühtrocknung mittels Zweistoffdüse bzw.

s.d. (3) mittels Dreistoffdüse

Niro Sprühtrocknung mittels Scheibentrockner

23. Verhalten von Komprimaten in Sörensen-Puffer
pH 7,4 als Inkubationsmedium

Tabelle 15: Verhalten verschiedener Komprimat in Sörensen-
Phosphat-Puffer pH 7,4

Substanz	Auflösungsverhalten	Viskositäts- erhöhung bei 20 °C	bei 33 °C	Dichte des Inkubations- mediums bei 33 °C
1	---	---	---	1,0033
2	---	---	---	1,004
3	---	---	---	1,0035
4	einige Schlieren	---	0,1 %	1,005
5	einige Schlieren	---	0,1 %	1,005
6	einige Schlieren	---	0,1 %	1,0048

- 1 PMMA-ON s.d. (2)
- 2 PMMA-ON + 16 % Pilocarpin-pamoat s.d. (2)
- 3 PMMA-ON + 35 % Pilocarpin-pamoat s.d. (2)
- 4 PMMA-ON + 1 % Aerosil®
- 5 wie 2 + 1 % Aerosil® + 10 % Wasser
- 6 wie 3 + 1 % Aerosil® + 10 % Wasser

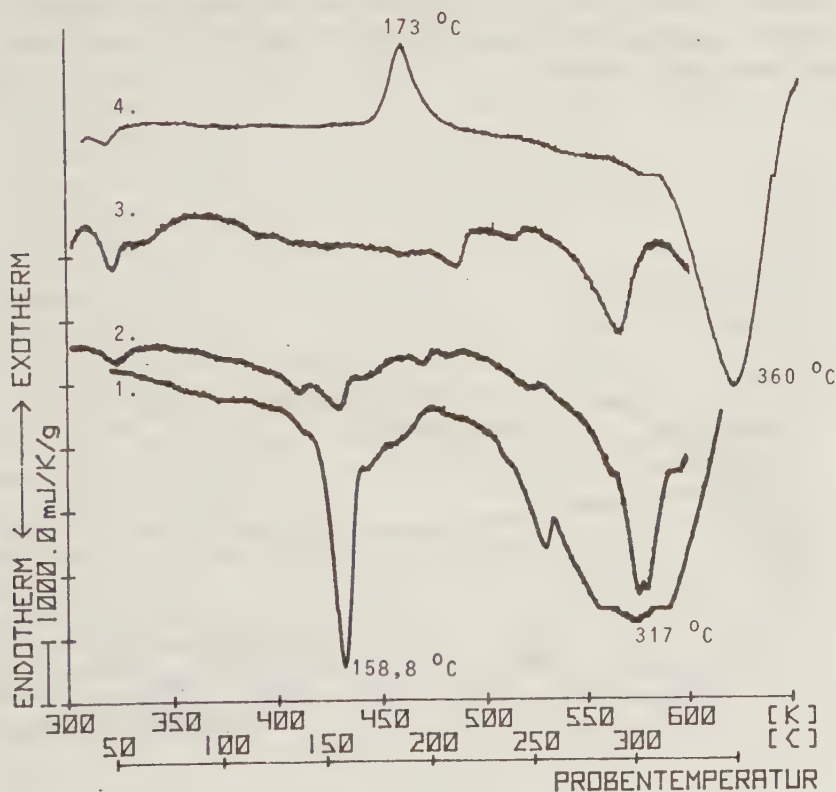
Alle Mischungen wurden mit einer Preßkraft von 15 kN zu 10 mg
wiegenden Tabletten verpreßt

Ein Komprimat wurde jeweils in 10 ml Phosphat-Puffer pH 7,4 in-
kubiert und nach einer Stunde, 24 Stunden und nach einer Woche
untersucht (s. Tabelle 15). Dabei zeigte sich, daß der pH kon-
stant blieb, die Viskosität und die Dichte durch einprozentigen
Aerosilzusatz nur unwesentlich erhöht wurde, nämlich um 0,1 %,
was einer tatsächlichen Viskosität von 0,750 mPa · s entspricht.

24.

DTA-Untersuchungen

Es interessierte auch, wie sich Pilocarpin-pamoat, gemischt mit sprühgetrocknetem PMMA-ON, bei Zufuhr von thermischer Energie verhalten würde. In Abbildung 68 sind die DTA-Kurvenverläufe von reinem sprühgetrockneten PMMA-ON (4. Probe), von reinem Pilocarpin-pamoat (1. Probe) und von Mischungen aus 16 % (3. Probe) bzw. 35 % Pilocarpin-pamoat (2. Probe) mit sprühgetrocknetem PMMA-ON aufgezeichnet.



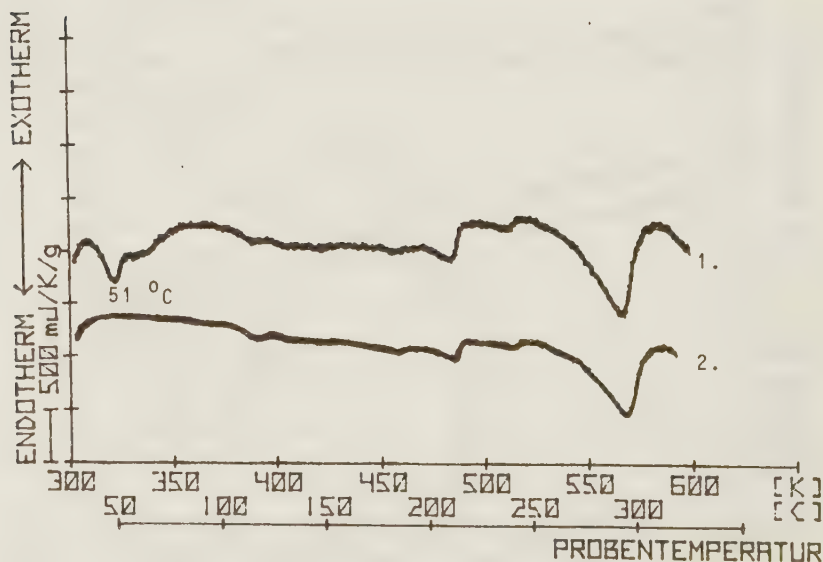
1. Probe: Pilocarpin-pamoat
2. Probe: Pilocarpin-pamoat 35 %
3. Probe: Pilocarpin-pamoat 16 %
4. Probe: PMMA-ON s.d.(2)

Abb. 68

Man kann erwartungsgemäß feststellen:

Je mehr Pilocarpin-pamoat in der Mischung vorhanden ist, umso mehr entspricht der Kurvenverlauf dem von reinem Pilocarpin-pamoat; bzw. je weniger Pilocarpin-pamoat in der Mischung enthalten ist, umso mehr ähnelt der Kurvenverlauf dem von reinem PMMA-ON.

Temperiert man ein Komprimat, das 16 % Pilocarpin-pamoat neben PMMA-ON enthält und mit 15 kN Preßkraft verpreßt worden war, 1 Stunde lang bei 100 °C (Abb. 69), so ändert sich der Kurvenverlauf nur im Bereich bis zu etwa 50 °C: Nach dem Tempern ist die endotherme Auslenkung bei 51 °C fast völlig verschwunden (Abb. 69, 2. Probe).



1. Probe: Pilocarpin-pamoat 16 %, verpreßt mit 15 kN
2. Probe: Pilocarpin-pamoat 16 %, verpreßt mit 15 kN
1 Stunde bei 100 °C getempert

Abb. 69

25. Wirkstofffreisetzung aus:

25.1. Tabletten mit Pilocarpin-pamoat

Nachdem nun die Verpressung zu Komprimaten und ihr Verhalten in wässrigem Milieu sehr günstige Ergebnisse erbracht hatten, war nun die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus den sehr dünnen Formkörpern von großem Interesse.

Zuerst wurde photometrisch die Sättigungskonzentration von Pilocarpin-pamoat in Wasser bestimmt. Sie betrug 0,9 mg% - gemessen bei 33 °C und einer Wellenlänge von 234 nm.

Dann wurde die Wirkstoffliberation mittels Desaga-Durchflußzelle im offenen System (104) unter folgenden Bedingungen bestimmt:

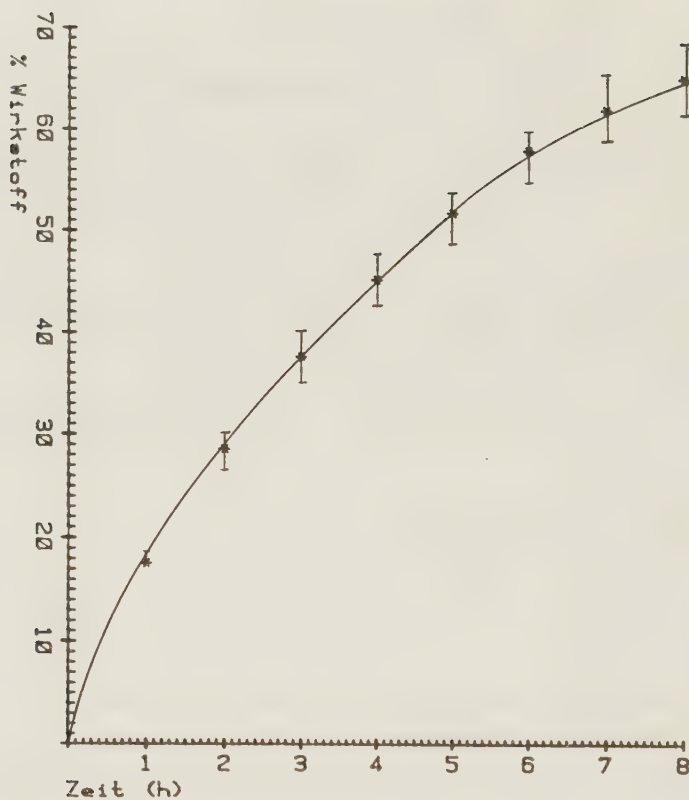
- Durchflußrate: 60 ml/h
- Inkubationsmedium: 100 ml Wasser von 33 °C
gegen Wasser als Referenz
- Wellenlänge: 234 nm

Es kamen Tabletten, die 10 mg wogen, 16 % Pilocarpin-pamoat enthielten (vgl. Rezeptur 1, S. 131) und mit einer Preßkraft von 15 kN mittels der Exzentermaschine unter Verwendung der neu entwickelten Augerstempel verpreßt worden waren, zum Einsatz.

Es zeigte sich, daß nach 25 Stunden maximal 78 % Wirkstoff freigesetzt werden (Abb. 70) und es sich dabei um eine Freisetzung 1. Ordnung handelt (116).

Außerdem war mit dem hydraulischen Rundtisch-Preßautomaten die gleiche Mischung unter den gleichen Versuchsbedingungen zu 15 mg wiegenden Tabletten komprimiert worden, mit Preßkräften von:

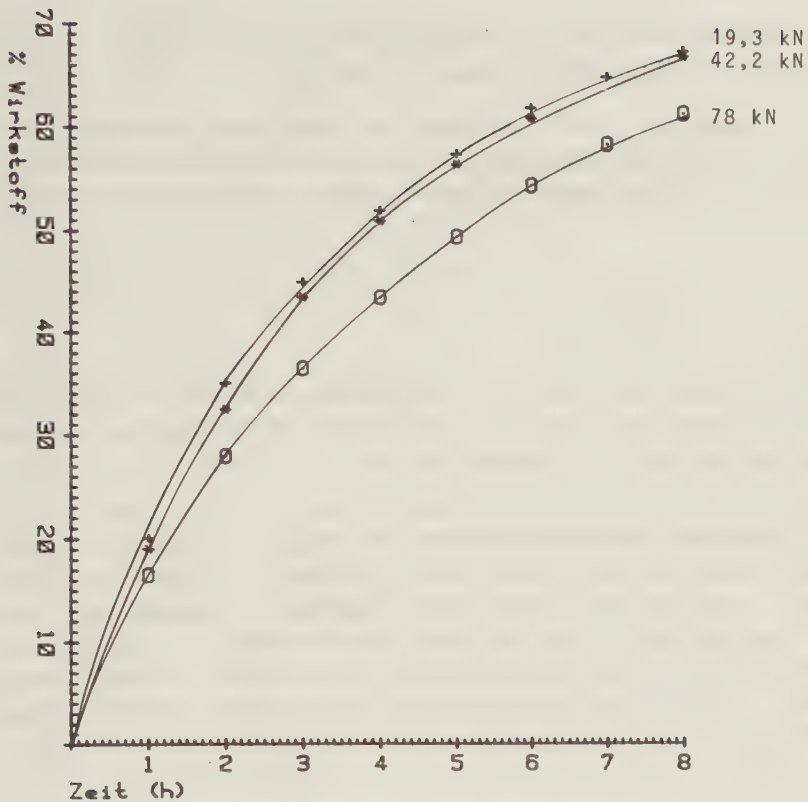
- 19,3 kN
- 44,2 kN
- 78 kN.



Freisetungsverhalten von Pilocarpin-pamoat, 16 %, verpreßt mit 15 kN

Abb. 70

Wie zu erwarten war, setzten gemäß Abbildung 71 die Komprimierte, die mit der höchsten Preßkraft verpreßt worden waren, den Wirkstoff am langsamsten frei:



Freisetzungsverhalten von Pilocarpin-pamoat,
16 %, verpreßt mittels hydraulischem Rundtisch-
Preßautomaten

Abb. 71

- Bei einer angewandten Preßkraft von 78 kN waren nach 8 Stunden 62 % Wirkstoff freigesetzt,
- bei 44,2 kN nach 8 Stunden 64 %
- und die Tabletten, die mit 19,3 kN verpreßt worden waren, entsprachen in ihrem Freisetzungsverhalten den Tabletten, die mit 15 kN an der Exakta 1 mit den neu entwickelten

Augenstempeln verpreßt worden waren: Nach 8 Stunden sind 65 % Pilocarpin-pamoat freigesetzt.

Dies bedeutete, die Verpressung mit hohem Druck brachte keine entscheidende Verzögerung der Freisetzung gegenüber Tabletten, die mit 15 kN am herkömmlichen Exzenter verpreßt worden waren.

25.2. Ocusert®

Vergleichsweise sollte auch das Freisetzungsverhalten von Pilocarpin-Base aus Ocusert® unter den gleichen Versuchsbedingungen wie in Kapitel 25.1. geprüft werden.

Eine Lamelle wurde in 100 ml Wasser von 33 °C inkubiert und die freigesetzte Wirkstoffkonzentration unter Verwendung der Desaga-Durchflußzelle im geschlossenen System - anfänglich stündlich, nach einem Tag alle 24 Stunden - ermittelt. Es wurde bei einer Wellenlänge von 225 nm mit einer Durchflußzelle von 60 ml pro Stunde gearbeitet. Nach Abgabe der Initialdosis während der ersten 7 Stunden erfolgte eine konstante Freigabe von 20 µg/Stunde 7 Tage lang, wie dies auch bei K.T. Richardson beschrieben ist (117) (Abb. 72).

T. Beyrich (118) berichtet über ein Verfahren zur Kontrolle der Freisetzungsrates des Pilocarpins aus Ocusert® auf katalymetrischem Wege. Dazu wird Ocusert® in einem Warburg-Gerät bei 37 °C in 10 ml Natriumtetraborat/Borsäurepuffer von pH 7,4 10 Tage gleichmäßig bewegt. In bestimmten Zeitabständen werden Proben entnommen, mit 2,4-Dinitrophenylacetatlösung versetzt und die Absorption der Lösung 20 Minuten jede Minute gegen eine Blindlösung bei 366 nm registriert.

Diese sehr aufwendige Methode liefert das gleiche Ergebnis, nämlich eine Freisetzungsrates mit einer Abgabekinetik 0. Ordnung.

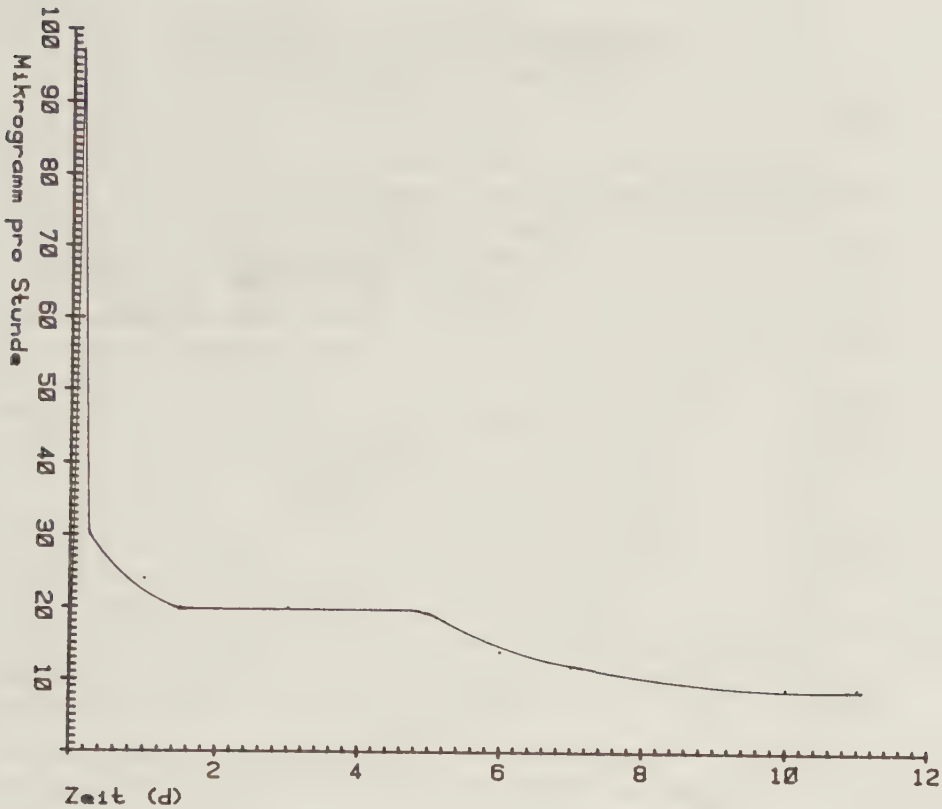


Abb. 72 Freisetungsverhalten von Ocuser[®] P 20

Abbildung 73 gibt die Freisetzungsprofile des Eigenpräparates und vergleichsweise die von Ocuser[®] während der ersten 7 Stunden wieder.

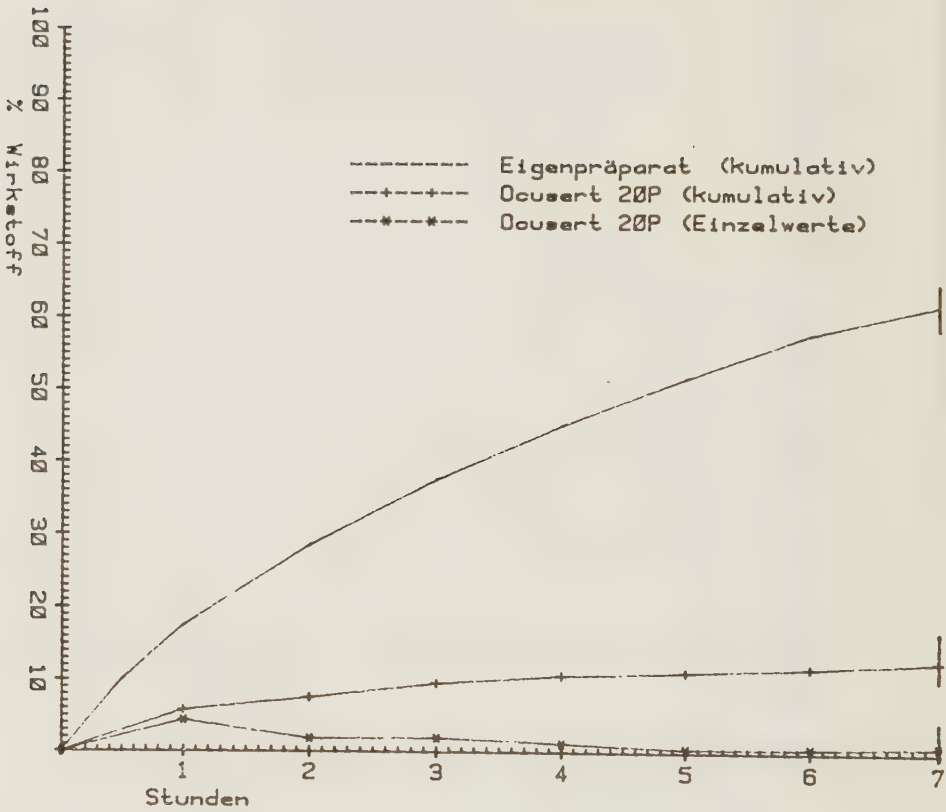


Abb. 73 Freisetzungsprofile von Pilocarpin-Präparaten

26. Keimgehalt in PMMA-ON-Ausgangsstoffen
und ophthalmologischen Komprimaten

Da Ophthalmika steril sein müssen, wurden Ausgangsstoffe und die für die Tablettierung hergestellte Mischung auf Keimfreiheit nach der Ausstrich-Methode (20) geprüft.

Folgende Pulver wurden untersucht:

1. Pilocarpin-pamoat
2. PMMA-ON, sprühgetrocknet
3. Aerosil® 200
4. Eine Mischung aus: Pilocarpin-pamoat 16 %
Aerosil® 200 1 %
PMMA-ON ad 100 %

Es wurde eine 1proz. Suspension der Pulver in steriler, physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und jeweils 1 ml davon auf Platten mit 3proz. TSB (Tryptone Soya Broth) unter Zusatz von 1,2 % Agar ausgeimpft. Die Bebrütung der Platten erfolgte während 7 Tagen bei 37 °C im Brutschrank. In allen Fällen erwiesen sich die Produkte als keimfrei.

Anschließend erfolgte die Keimgehaltsprüfung der mit 15 kN verpreßten, 10 mg wiegenden Augentabletten nach dem MPN-Test (Most-Probable-Number-Test / USP XIX) (10):

Jeweils 10 Komprimat e wurden in 10 ml sterile m Puffer von pH 6,8 inkubiert und je 1 ml davon nach dem Impfschema - Abbildung 17 - ausgeimpft. Alle Komprimat e erwiesen sich nach dem Bebrüten ebenfalls als keimfrei.

27.

Diskussion von Kapitel 18 bis 26

Im Laufe der praktischen Arbeiten stellte sich heraus, daß nur durch Überführung von Pilocarpin-Base in das schwerlösliche Pamoat eine günstige Retardierung erzielt werden konnte.

Der Wirkstoff wird über einen Zeitraum von 25 Stunden zu 78 % freigesetzt. 22 % verbleiben also als "Reservoir" im Komprimat zurück.

Die Kompression mit hohem Druck auf einer hydraulischen Presse erbrachte keine wesentliche Verbesserung der verzögerten Wirkstofffreigabe.

Das Verhalten der Komprimat in Pufferlösung pH 7,4 ist sehr günstig zu bewerten:

Es hat praktisch keine Viskositätserhöhung eingesetzt und die Komprimat lösten sich auch nicht auf.

Bei der Überprüfung des Keimgehaltes stellte sich heraus, daß sowohl die Ausgangsprodukte als auch die ophthalmologischen Komprimat unter Beachtung der GMP-Regeln steril waren.

28. Klinische Prüfung von PMMA-ON-Komprimaten

Nachdem nun der Wirkstoff über mindestens 8 Stunden langsam aus den Formkörpern abgegeben werden konnte - somit das Ziel einer protrahierten Wirkstofffreisetzung erreicht war - und sich die Komprimat e günstig in physiologischem Puffer verhielten - kein Auflösen, praktisch keine Viskositätszunahme - interessierte die Frage, wie sich die Formkörper unter in-vivo-Bedingungen verhalten würden.

28.1. Verträglichkeitsprüfung

Tierversuche

Zunächst mußte überprüft werden, ob der Wirkstoff ohne Reizung vertragen wird.

Vier Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 5,5 kg wurde jeweils in den linken unteren Bindehautsack ein Komprimat eingelegt.

Folgende Substanzen kamen zum Einsatz:

1. Komprimat e, bestehend aus reiner, sprühgetrockneter PMMA-ON-Grundlage.
2. Komprimat e, mit einem Gehalt von 16 % Pilocarpin-pamoat und PMMA-ON-Grundlage.

Die Verträglichkeit der beiden Substanzen wurde über 24 Stunden geprüft.

Das rechte Auge diente jeweils als Referenz.

Von allen Versuchstieren wurde die wirkstofffreie Grundlage reizfrei vertragen. Die mit Pamoat versehenen Komprimat e verursachten jeweils ca. eineinhalb Stunden lang eine leichte Rötung

der Bindehaut.

In der Literatur wird - gerade zu Beginn einer Glaukombehandlung mit Pilocarpin - u.a. eine Bindehautrötung als "konjunktivale Injektion" - verbunden mit Tränen - beschrieben (121). Durch Pilocarpin wird die Tränendrüse stimuliert, außerdem kann es als Nebenwirkung Augen- und Kopfschmerzen verursachen. Man spricht dann von "Ziliar- und Pupillenschließmuskelschmerz".

Humanversuche

Komprimat mit folgenden Zusammensetzungen kamen nach einer 8-stündigen Heißluftsterilisation bei 100 °C zum Einsatz:

- Nr. 1 PMMA-ON, sprühgetrocknet
- Nr. 2 PMMA-ON, sprühgetrocknet, mit 1 % Aerosil® 200-Zusatz
- Nr. 3 PMMA-ON, sprühgetrocknet, mit 16 % Pilocarpin-pamoat-Zusatz
- Nr. 4 PMMA-ON, sprühgetrocknet, mit 35 % Pilocarpin-pamoat-Zusatz
- Nr. 5 PMMA-ON, sprühgetrocknet, mit 16 % Pilocarpin-pamoat- und 1 % Aerosil® 200-Zusatz
- Nr. 6 PMMA-ON, sprühgetrocknet, mit 35 % Pilocarpin-pamoat- und 1 % Aerosil® 200-Zusatz.

Die Komprimat waren mit 15 kN verpreßt worden und wogen 10 mg. Die Verträglichkeit wurde an einem gesunden Probanden getestet. In den linken unteren Bindehautsack wurde jeweils ein Komprimat eingelegt und über 12 Stunden die Verträglichkeit überprüft (Abb. 74). Das rechte Auge diente als Referenz.



Abb. 74 Appliziertes Komprimat

Komprimate Nr. 1 und 2 wurden jeweils über einen Zeitraum von 12 Stunden beschwerdefrei getragen. Sie lösten sich in der Tränenflüssigkeit nicht auf und verrutschten auch nicht, Horn- und Bindehaut waren ohne Befund.

Bei Komprimaten Nr. 3 bis 6 trat in den ersten 90 Minuten eine leichte Bindehautrötung ein.

Nach ca. 15 Minuten setzte die Miosis* ein, nach ca. 30 Minuten reagierte die Pupille nur noch sehr schwach auf hell und dunkel.

Ebenfalls nach 15 Minuten trat Myopie (Kurzsichtigkeit) ein, die nach ca. 3 Stunden wieder nachließ. Damit verbunden waren Kopfschmerzen, die ebenfalls nach etwa 3 Stunden wieder abklangen.

* Unter Miosis versteht man die Verengung der Pupille.

Diese Symptome zählen alle zu den in Kapitel 5.1. beschriebenen Nebenwirkungen von Pilocarpin, die sich auch bei der konventionellen Behandlung mit anderen Pilocarpinsalzen einstellen.

Jeweils zu Beginn und nach Beendigung der Verträglichkeitsprüfung wurden Horn- und Bindehaut durch Anfärben mit Fluorescein-Natrium an der Spaltlampe mittels Augenspiegel auf Intaktheit von einem Augenarzt untersucht.

Er stellte fest, daß alle Komprimatate gut verträglich sind.

28.2. Miosis-Bestimmung

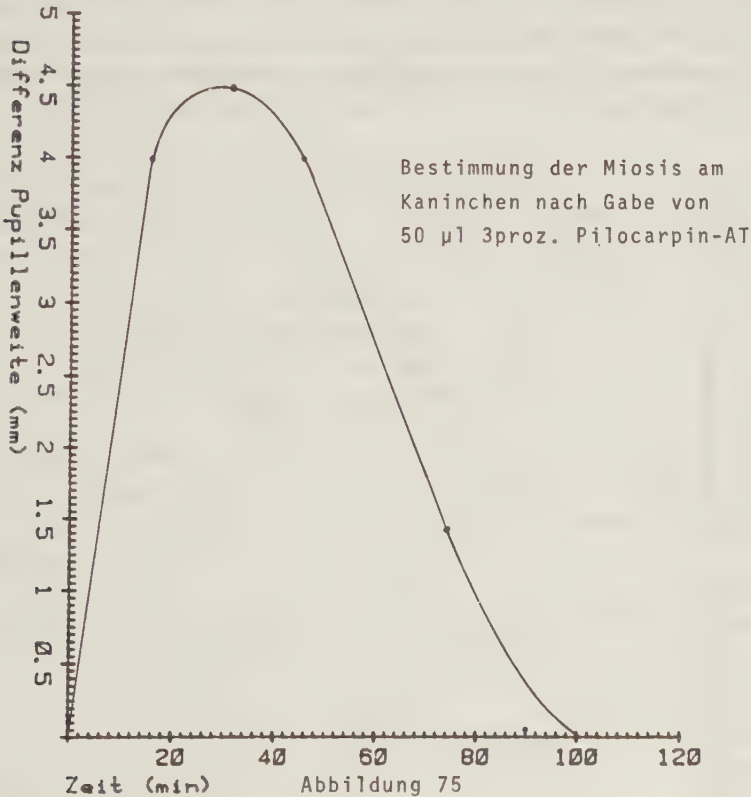
Pilocarpin und andere Miotika verursachen eine Kontraktion des Musculus sphinkter pupillae und des Musculus ciliaris. Hieraus folgt eine Verengung der Pupille - die Miosis - als nicht zu umgehende Nebenwirkung zur drucksenkenden Wirkung. Die Miosis beginnt bei konventioneller Tropfung 10 bis 15 Minuten nach Anwendung und hält in der Regel 4 bis 8 Stunden an (32). Aus der Dauer der Miosis läßt sich nicht die Dauer der Drucksenkung ableiten. Denn es gilt im allgemeinen als gesichert, daß die Stärke der Miosis mit der Senkung des intraokularen Druckes nicht parallel läuft. Aus dem Effekt auf die Pupille kann also nicht direkt auf die Höhe des intraokularen Druckes geschlossen werden, wohl aber auf die parasymphomimetische Wirkung des Miotikums.

Die Dauer der Drucksenkung ist unabhängig von der Konzentration des Wirkstoffes, variiert individuell und beträgt im allgemeinen etwa 6 Stunden.

Viele Autoren bestimmen die Miosis im Tier- und Humanversuch (90,122,123), da die Miosis oft als Nebenwirkung mit der drucksenkenden Wirkung einhergeht.

28.2.1. "Ein-Tropfen-Methode"*:
- Am Kaninchen mit 3proz. Augentropfen

Vier männlichen Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 5,5 kg wurde jeweils in das rechte Auge 1 bis 2 Tropfen einer 3proz. Pilocarpin-Lösung gegeben. Das linke Auge diente als Referenz. Mit dem Keratometer nach Wessely wurde die eintretende Miosis bei konstanten Lichtverhältnissen bestimmt (Abb. 75).



"Differenz Pupillenweite" bedeutet, daß der Pupillendurchmesser als Differenz zwischen linkem und rechtem Auge angegeben wird.

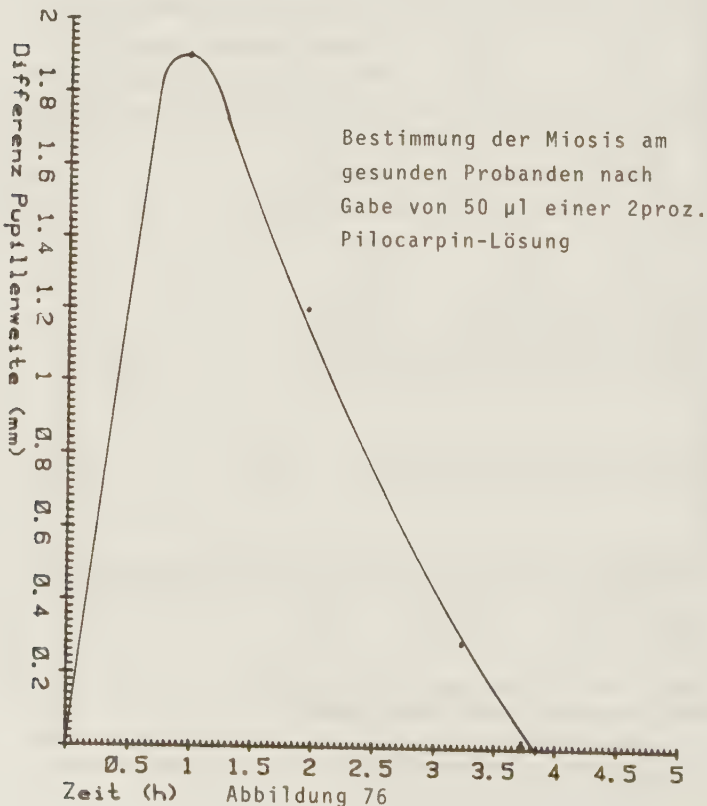
*Unter "Ein-Tropfen-Methode" versteht man die einmalige Gabe von einem Tropfen Arzneistofflösung und Untersuchung der auftretenden Wirkung.

Abbildung 75 läßt erkennen, daß eine 3proz. Pilocarpin-Lösung bei Kaninchen für ca. 1 1/2 Stunden eine Miosis bewirkt.

- Am gesunden Probanden mit 2proz. Pilocarpin-Augentropfen

Nun wurde einem weiblichen gesunden Probanden 1 bis 2 Tropfen 2proz., wässrige Pilocarpin-Augentropfen ins rechte Auge gegeben und die Pupillenweite halbstündlich am computergesteuerten Octopus®-Perimeter (124) als Differenz zum linken, nicht getropften Auge gemessen.

Wie aus Abbildung 76 hervorgeht, trat die maximale Miosis nach einer Stunde ein.



Nach 3 Stunden 45 Minuten ist die miotische Wirkung einer 2-proz., wässrigen Pilocarpin-Lösung abgeklungen.

Durch Pilocarpin bedingt, trat nach 10 Minuten eine leichte Bindehautrötung, verbunden mit Kopfschmerzen und Myopie, ein. Diese Nebenwirkungen klangen etwa nach 1 1/2 Stunden wieder ab.

In der Glaukom-Therapie werden normalerweise 2proz. wässrige Pilocarpin-Augentropfen dreimal täglich, nämlich um 7 Uhr, 12 Uhr und 17 Uhr verabreicht. Um 22 Uhr gibt man Pilocarpin in Form einer öligen Lösung oder als Salbe, um einen retardierenden Effekt über Nacht zu erreichen (121,125). Trotz dieser häufigen und kontinuierlichen Arzneistoffapplikation kann mit der herkömmlichen Methode kein konstanter Wirkstoffspiegel erreicht werden.

Außerdem muß unbedingt die Patienten-Compliance bei einer so häufigen Arzneimitteldgabe sichergestellt werden, um einen befriedigenden Therapieerfolg zu gewährleisten.

28.2.2. Komprimate

Es interessierte die Frage, ob eine Korrelation zwischen den in-vitro-Ergebnissen und in-vivo-Versuchen bestand. Dazu sollte zunächst nach Applikation von Pilocarpin-pamoat-haltigen Komprimaten die eintretende Miosis bestimmt werden:

Man legte einem gesunden Probanden in den rechten unteren Bindehautsack ein 10 mg wiegendes Komprimat, das

- 16 % Pilocarpin-pamoat
- 1 % Aerosil® 200 und
- 83 % sprühgetrocknetes PMMA-ON

als Grundlage enthielt, ein.

Ein anfängliches leichtes Brennen war nach einer Stunde verschwunden.

Horn- und Bindehaut wurden vor Beginn und nach Beendigung des Versuches auf Reizung oder Schädigung an der Spaltlampe von einem Augenarzt untersucht. Außer der anfänglichen leichten Rötung wurde keine Schädigung festgestellt.

In Abständen von 30 Minuten erfolgte jeweils die Bestimmung der Miosis als Differenz zwischen rechtem und linkem Auge, das als Referenz diente, am computergesteuerten Octopus[®]-Perimeter.

Ebenso wurde die Miosis, bedingt durch ein Komprimat, das anstelle von 16 % 35 % Pilocarpin-pamoat enthielt, bestimmt.

Wie aus Tabelle 16 bzw. Abbildung 77 hervorgeht, tritt das Maximum der Miosis in beiden Fällen nach ca. 2 Stunden ein, hält beim Komprimat mit 16 % Wirkstoff zwei weitere Stunden - beim Komprimat mit 35 % Wirkstoff drei weitere Stunden - an und läßt dann nur sehr langsam in der Wirkung nach.

Tabelle 16: Miosis am gesunden Probanden

Zeit (h)	Pupillendurchmesser als Differenz Δ (mm) bei einem Komprimat mit <u>16 %</u> Pilocarpin-pamoat	Pupillendurchmesser als Differenz Δ (mm) bei einem Komprimat mit <u>35 %</u> Pilocarpin-pamoat
0	0	0
0,5	1	1
1	2	2
2	2,5	3
3	2,5	3,1
4	2,4	3,1
5	2,3	3
8	1,9	2,2
9	1,8	2
11	1,5	1,5
13	1,1	1,2
14	0,9	1

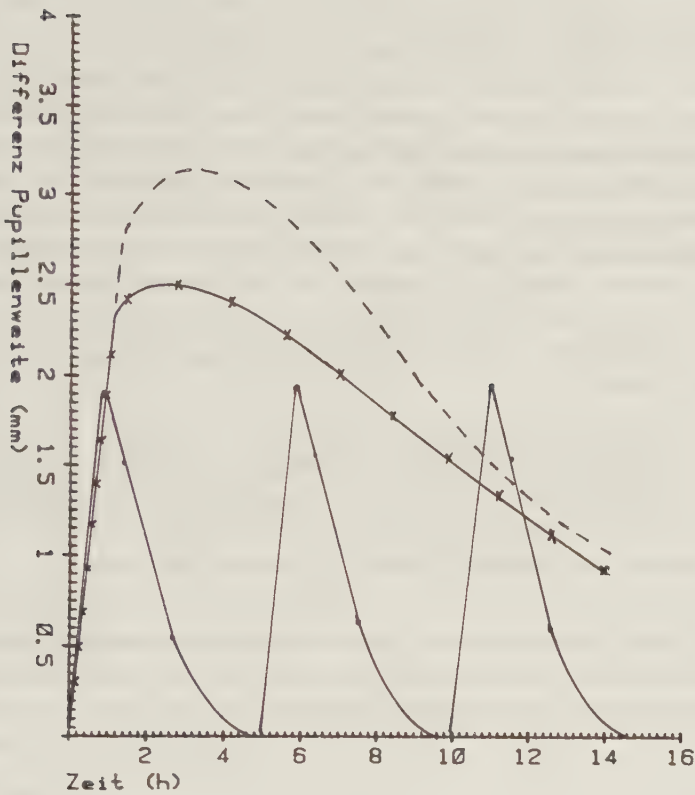


Abb. 77 Bestimmung der Miosis am gesunden Probanden nach Gabe von

---- Komprimat mit 35 % Pamoat

—*— Komprimat mit 16 % Pamoat

—— 50 µl 2proz. Pilocarpin-AT

Sogar nach 14 Stunden konnte noch eine mitotische Aktivität festgestellt werden.

Vergleicht man die beiden Kurvenverläufe von Komprimaten mit 16 % bzw. 35 % Pilocarpin-pamoat-Gehalt mit den Kurven, die sich nach dreimaliger Applikation von je 50 µl einer 2proz. Pilocarpin-Lösung ergeben (Abb. 77), so stellt man fest, daß die Komprimat mit 16 % Pilocarpin-pamoat - entsprechend einer Menge von umgerechnet nur 0,66 mg Pilocarpin-Base - bei einmaliger Applikation während 12 Stunden den gleichen mitotischen Effekt aufweisen, der nach dreimaliger Gabe von je 50 µl 2proz. Pilocarpin-HCl-Lösung (dies entspricht 2,55 mg freie Pilocarpin-Base) auftritt.

Mit einem 10 mg wiegenden Komprimat mit einem Gehalt von 16 % Pamoat, das 0,66 mg freier Base entspricht, kann also die herkömmliche Dosis auf ca. 1/4 bei nur einmaliger Applikation gesenkt werden und dementsprechend auch die subjektiv als unangenehm empfundenen Nebenwirkungen geringgehalten werden.

In einem Zeitraum von 12 Stunden werden somit nur 0,66 mg Pilocarpin-Base, anstelle von 2,55 mg bei der herkömmlichen Behandlungsmethode, bei nur einmaliger Applikation anstelle der sonst dreimalig nötigen, eingesetzt.

28.3. Drucksenkende Wirkung von Pilocarpin-pamoat-
Komprimaten an Glaukompatienten

Nachdem Pilocarpin-pamoat-Komprimata eine ausgeprägte miotische Wirkung im Humanversuch gezeigt hatten, konnte man daraus schließen, daß die neue Arzneiform auch eine augeninnendrucksenkende Wirkung besitzen muß. Es war daher von großem Interesse, in welchem Maße sich der drucksenkende Effekt bei Glaukompatienten auswirken würde.

Es kamen jeweils 10 mg wiegende Komprimata mit 16 % und 35 % Pilocarpin-pamoat zum Einsatz.

Je eine Tablette wurde im Rahmen eines orientierenden Versuches in den linken und rechten unteren Bindehautsack um 8 Uhr morgens bzw. 20 Uhr abends für die Dauer von jeweils 12 Stunden eingelegt und der Augeninnendruck* um 12, 18 und 20 Uhr bzw. 21 Uhr, 24 und 12 Uhr gemessen (Abb. 78 und 79).

Dabei stellte sich heraus, daß ein Komprimat mit 16 % Wirkstoff, d.h. 1,6 mg Pilocarpin-Pamoat, entsprechend 0,66 mg Pilocarpin-Base, eine ausgeprägte drucksenkende Wirkung - nicht nur wie postuliert - über einen Zeitraum von etwa 10 Stunden, sondern von mindestens 16 Stunden aufweist.

Beim Komprimat mit 35 % Pilocarpin-pamoat, entsprechend 1,4 mg Pilocarpin-Base, war eine ausgeprägte drucksenkende Wirkung auch noch nach 20 Stunden festzustellen.

Im Vergleich dazu wurde der intraokulare Druck nach dreimaliger Gabe (8, 12 und 18 Uhr) von Pilomann® 2 %-Augentropfen jeweils zu den gleichen Zeiten gemessen. Zur Gewährleistung einer drucksenkenden Wirkung über Nacht wurde eine Augensalbe (Spersacarpin® 2 %) um 21 Uhr appliziert.

 * Die Druckmessung erfolgte mit dem Applanationstonometer nach Goldmann.

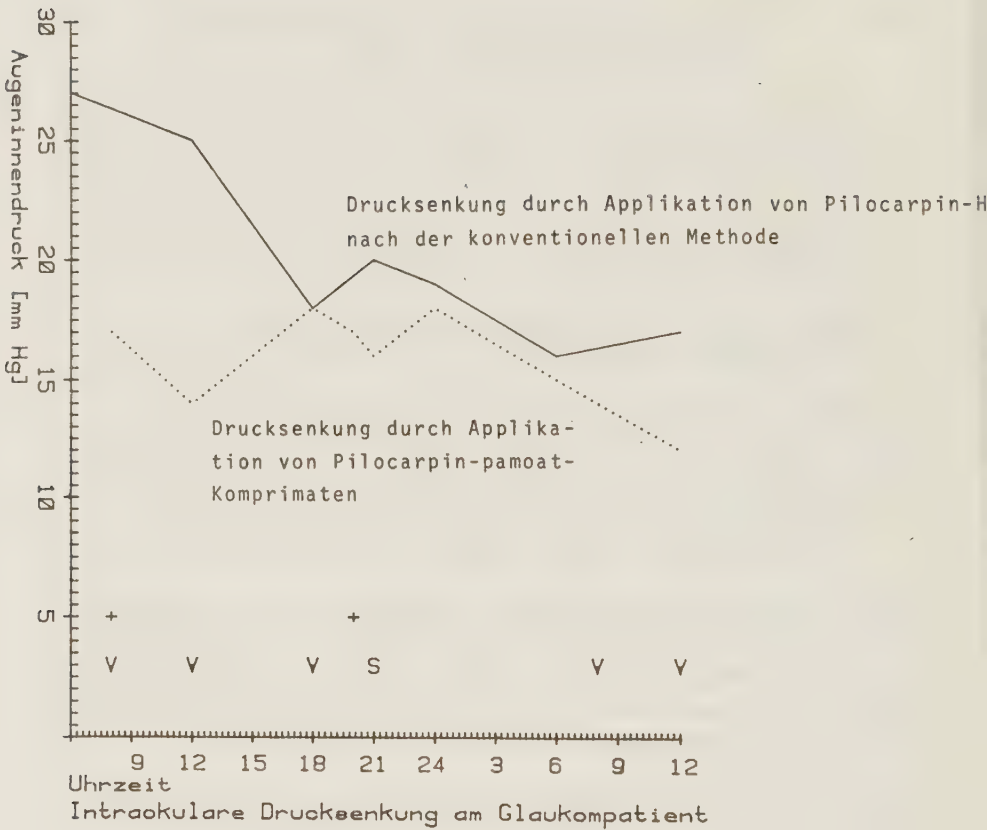


Abb. 79 linkes Auge

- V Applikation von Pilomann® 2 % Augentropfen
- S Applikation von Spersacarpin® 2 % Augensalbe
- + Applikation von 16proz. Pilocarpin-pamoat-Komprimaten

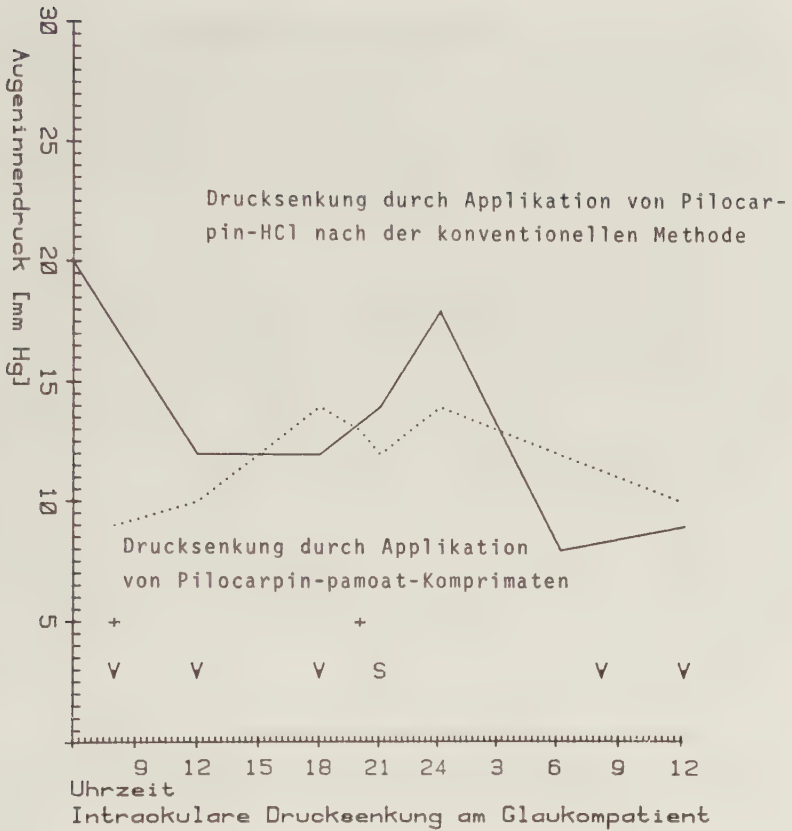


Abb. 79 rechtes Auge

- V Applikation von Pilomann® 2 % Augentropfen
- S Applikation von Spersacarpin® 2 % Augensalbe
- + Applikation von 16proz. Pilocarpin-pamoat-Komprimaten

Die Versuchsanordnung mußte in der Weise vorgenommen werden, daß der Patient zunächst konventionell mit Augentropfen und Augensalbe eine klinisch objektivierbare Besserung erfährt. Unmittelbar anschließend erfolgte dann die Verabreichung der neuentwickelten Depotapplikationsform, wobei der Ausgangsinnendruck infolge der vorausgegangenen Behandlung etwas günstiger lag.

Betrachtet man einen Zeitraum von 24 Stunden, so muß bei der konventionellen Therapie dreimal die Applikation von Tropfen und einmal das Einstreichen von Salbe erfolgen, um einen drucksenkenden Effekt zu erreichen. Wendet man dagegen die neu entwickelten Komprimat an, so genügt die zweimalige Gabe, um eine rasch einsetzende und weitgehend gleichmäßig anhaltende Drucksenkung zu erzielen.

29. Diskussion von Kapitel 28

Wie die Tier- und Humanversuche zeigten, erwiesen sich die reine PMMA-ON-Grundlage, ebenso wie die Pilocarpin-pamoat-enthaltenden Komprimatate, als sehr gut verträglich. Miosis-Bestimmungen, die orientierenden Charakter besaßen, ließen erkennen, daß Komprimatate mit 16 % bzw. 35 % Pilocarpin-pamoatanteil während einer Dauer von mindestens 16 Stunden eine Pupillenverengung bewirkten. Eine anschließende Applikation in den unteren Bindehautsack am Glaukompatienten brachte folgende vorteilhafte Resultate:

Komprimatate mit einem Gewicht von nur 10 mg und einem Gehalt von 16 % Pilocarpin-pamoat bewirkten über einen Zeitraum von mindestens 16 Stunden eine rasch einsetzende, länger anhaltende Drucksenkung, als bei der konventionellen Therapie mit Pilocarpin-Augentropfen und -Salbe. Komprimatate mit einem Gehalt von 35 % Pilocarpin-pamoat ergaben den gleichen Effekt über einen Zeitraum von mindestens 20 Stunden.

Damit war es gelungen:

1. Durch Darstellung und Einarbeitung des Pilocarpin-pamoat in die Komprimatgrundlage eine stärker ausgeprägte Drucksenkung zu erzielen.
2. Eine länger anhaltende Wirkung zu erreichen. Damit kann die Patienten-Compliance sicher gestellt werden, da die Medikamentenanwendung von viermal täglich mit zwei Arzneiformen auf höchstens zweimal täglich reduziert werden kann.
3. Durch Senkung des Wirkstoffgehaltes von umgerechnet 3,4 mg Pilocarpin-Base bei der konventionellen viermaligen Applikation auf umgerechnet 0,66 mg Pilocarpin-Base bei zweimaliger Gabe von Pilocarpin-pamoat-Komprimaten die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen zu vermindern.

4. Durch die maschinentechnische Seite ein wenig aufwendiges und billiges Verfahren (Direkttablettierung) entwickelt zu haben.
5. Kontaktlinsenähnliche Komprimate auf pharmazeutisch gebräuchlichen Tablettenpressen herzustellen, die vom Patienten selber in den unteren Bindehautsack eingelegt und nach Elution des Wirkstoffes wieder entfernt werden können.
6. Durch verfahrenstechnische Maßnahmen die geforderte Sterilität zu erreichen.

30.

Zusammenfassung

1982 beschrieb D. Prütting (1) kleindimensionierte Komprimat für die ophthalmologische Anwendung. Als Trägermaterial diente Carboxymethylgalaktomannan, das zwar eine protrahierte Arzneistoffabgabe ermöglichte, aber die Verträglichkeit am Auge beeinträchtigte. Als Ursache für diese Erscheinung kann die langsame Auflösung des Kolloids in der Tränenflüssigkeit angesehen werden, so daß nach indifferenten Polymersubstanzen, die sich unter physiologischen Bedingungen n i c h t a u f - l ö s e n , gesucht werden mußte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es, neue Tabletten für die ophthalmologische Anwendung mit einer gut verträglichen Polymerengrundlage auf der Basis von Polymethyl(meth)acrylat unter Einarbeitung von Pilocarpin-pamoat als Retardform zu entwickeln.

Diese neuen Formkörper zeichnen sich durch

- ihre besondere Form - sie sind den anatomischen Verhältnissen des Bulbus angepaßt, -
- ihr geringes Gewicht von nur 10 mg und
- ein neues Polymer als Grundlage (PMMA-ON), das versprühbar und ohne Weichmacherzusatz ist,

aus.

Der Retardeffekt konnte durch das in der Patentliteratur beschriebene Pilocarpin-pamoat erzielt werden. Dieser Wirkstoff zeichnet sich durch eine Augeninnendrucksenkung über einen längeren Zeitraum aus als bei bislang verwendeten Pilocarpinverbindungen. Die eingesetzte Wirkstoffmenge betrug jedoch nur 0,66 mg - berechnet als Pilocarpin-Base - im Gegensatz zur üblichen Applikation mit Tropfen von 2,55 mg Pilocarpin-Base über den gleichen Zeitraum.

Die Herstellung solcher extrem leichter Komprimatete setzt voraus, daß die Wirkstoff/Hilfsstoffmischung in einer voluminösen Form vorliegen oder in ein entsprechendes Produkt überführt werden muß. Eigene Versuche haben die Angaben der Literatur bestätigt, daß die grundsätzlich für die ophthalmologische Anwendung geeigneten, neutralen handelsüblichen Polymethacrylsäurederivate nicht sprühgetrocknet werden können (1,130) und daher für die Anwendung im vorgesehenen Rahmen nicht geeignet sind, es sei denn, das Produkt hat eine hinreichend hohe Mindestfilmbildungstemperatur (MFT).

So konnte ein Produkt mit einer MFT von $> 50^{\circ}\text{C}$ und einem mittleren Molekulargewicht von 800 000 sowohl auf einer kleinen Laborapparatur als auch auf einer größeren Scheibentrockner-Anlage vom Typ des Niro Atomizer bei einer Temperatur von 358 - 423 K (85°C - 150°C) mit guter Ausbeute von bis zu 70 % in ein voluminöses hohlkugelartiges und isotropes Produkt überführt werden. Es besaß ein intrapartikuläres Luftvolumen von ca. 20 % und ein interpartikuläres Luftvolumen von ca. 53 %. Da die neue PMMA-ON-Substanz in Form einer wässrigen Dispersion vorlag, war die Sprühtrocknung ohne Umweltbelastung oder aufwendige Lösungsmittelrückgewinnung möglich.

Das Sprühprodukt wurde röntgendiffraktometrisch und differentialthermoanalytisch charakterisiert. Nach kurzer tribomechanischer Behandlung konnte man bei rasterelektronenmikroskopischer Betrachtung Fusionsprodukte erkennen, die durch sog. "kaltes Fließen" entstanden sein dürften.

Auch Mischungen des neutralen PMMA-ON mit Weichmachern oder anderen Polymethacrylsäurederivaten ließen sich problemlos sprühtrocknen.

Weitere Zielsetzung der Arbeit war die Entwicklung und praktische Erprobung von Preßwerkzeugen zur Herstellung von Tabletten, die den anatomischen Verhältnissen des Auges ange-

paßt waren. Die damit hergestellten Komprimat stellen nierenförmige Segmente einer Kugeloberfläche mit einem Radius von 12,5mm und einer Maximalabmessung von 10 mm dar.

Die Herstellung der klein dimensionierten Komprimat mit einer Steghöhe von nur 145 - 240 μ m erfolgte auf einer instrumentierten Exzenterpresse unter Anwendung von Preßkräften im Bereich von 6 - 15 kN. Bereits o h n e Zusatz von Tablettierhilfsstoffen gelang die Gewinnung von hinreichend widerstandsfähigen lamellenartigen Komprimaten.

Die Belastbarkeit durch Krafteinwirkung auf die Formkörper konnte mittels einer im Eigenbau entwickelten kontinuierlich arbeitenden Apparatur untersucht werden. Mit ihr war es möglich, das Biegemoment, die einwirkende Kraft und den zurückgelegten Weg bis zum Bruch des Komprimates zu ermitteln.

Bei den Tablettierversuchen wurde auch das Verhalten der PMMA-ON bei Aufwendung höherer Preßkräfte von bis zu 78 kN untersucht. Zum Einsatz kam eine Hydraulikpresse der Fa. Siemens, die dadurch gekennzeichnet ist, daß ein k o n s t ä n t e r Preßdruck mit Hilfe eines hydraulischen Zylinders ausgeübt wird. Ein Preßautomat mit mehreren Arbeitspositionen führt keine kontinuierliche Rotationsbewegung aus, sondern die Preßwerkzeuge bewegen sich schrittweise in einem festgelegten Takt.

Mitunter auftretende Adhäsionserscheinungen an den Stempeloberflächen konnten durch Zusatz von ca. 10 % Wasser beseitigt werden. Gleichfalls erwies sich ein Gehalt von 1 % Aerosil[®] 200 ebenfalls als vorteilhaft.

Die Einarbeitung verschiedener Wirkstoffe in die PMMA-ON-Grundlage führte nicht zu einer Verschlechterung der Tablettierbarkeit.

Durch systematische Versuche wurde anschließend der Einfluß nicht neutraler Polymethacrylsäurederivate mit weiteren funktionellen Gruppen, wie Ammonium- und Carboxylgruppen, auf das Liberationsverhalten untersucht. Durch spektralphotometrische in-vitro-Freisetzungsuntersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß in keinem Fall die erstrebte Retardierung über einen Zeitraum von einem Tag erzielt werden konnte.

Erst durch Herstellung und Einsatz von Pilocarpin-pamoat resultierte eine mindestens 16 Stunden andauernde Arzneistoffabgabe mit $t_{50\%} = 4,8 \text{ h}$.

Pilocarpin-pamoat, das Umsetzungsprodukt von Pilocarpin-Base mit der Embonsäure, wurde mittels verschiedener physikalischer bzw. physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden charakterisiert: Es liegt ein Produkt vor, das sich hinsichtlich der Lösungsgeschwindigkeit von den sonst üblichen eingesetzten Pilocarpinverbindungen deutlich unterscheidet. Es zeichnet sich im Humanversuch durch eine günstige und lang anhaltende Augeninnendrucksenkende Wirkung aus. Eine individuelle Dosierung ist ohne Schwierigkeit möglich. Es konnten problemlos 10 mg wiegende Komprimat mit 1,6 bzw. 3,5 mg Pilocarpin-pamoat-Gehalt hergestellt werden.

Die Verträglichkeitsprüfung der Komprimat mit und ohne Wirkstoff lieferten am Tier und Menschen günstige Resultate.

Somit konnte durch die Darstellung eines tablettierfähigen, pulverförmigen PMMA-Derivates in Verbindung mit dem Pilocarpin-pamoat unter Einsatz der neu entwickelten Preßwerkzeuge eine Arzneiform hergestellt werden, die durch ihre günstige Formgebung und mechanischen Eigenschaften - auch vom Patienten selber - gut zu applizieren ist.

31. Anhang31.1. Verzeichnis der Abkürzungen

Å	Angström
BAN	British Approved Names 1981 and Supplements
C	Celsius
D	Teilchendurchmesser
DAB	Deutsches Arzneibuch
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DTA	Differentialthermoanalyse
EVAC	Ethylenvinylacetat
GMP	Good Manufacturing Practices
HCl	Salzsäure
HPLC	High-Performance Liquid Chromatographie = Hochdruckflüssigkeitschromatographie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Joule
K	Kelvin
λ	Wellenlänge
LTS	Lacktrockensubstanz
MFT	Mindestfilmbildungstemperatur
N	Newton
NaOH	Natronlauge

Pa	Pascal
Ph.Eur.	Pharmakopoea Europaea
PMMA	Polymethylmethacrylat
PMK	Polarisationsmikroskop
PVA	Polyvinylalkohol
RD	Röntgendiffraktometrie
REM	Rasterelektronenmikroskopie
s.d.(2)	"spray-dried", d.h. sprühgetrocknet
bzw.	mittels Zweistoff- bzw.
s.d.(3)	Dreistoffdüse
TG	Thermogravimetrie
TSB	Tryptone Soya Broth
USAN	United States Adopted Names (USAN 1961 - 1982 Cumulative List 1983)

31.2. Apparaturen und angewandte Bestimmungsmethoden

31.2.1. Differentialthermoanalyse (DTA)

Gerät: DTA-Apparatur: Mettler TA 2000 als Tieftemperaturausführung (98 - 823 K $\hat{=}$ -175 bis +550 °C).

Analysenbedingungen:

Heizrate	: 5 K/min.
Meßbereich	: 100 μ V
Probenbehälter:	Alu-Tiegel, kaltverschweißt, 40 μ l, Deckel perforiert
Referenz	: Alu-Tiegel, leer, Deckel perforiert
Spülgas	: Stickstoff, nachgereinigt, 25 ml/min.
Einwaagen	: 2 - 4 mg

Auswertung:

Einwaage: Ober Mettler Mikrowaage ME 22 mit Steuergerät BE 22 und Digitalanzeigergerät BA 25

Datenspeicherung und -ausgabe:
Ober Calculator HP 9815A

Kurvenzeichnung:
Mit Plotter HP 7225A

31.2.2. Röntgendiffraktometrie (RD)

Gerät: Röntgenpulverdiffraktometer, Fa. Philips, Kassel,
mit:

- Röntngenerator PW 1730
- Vertikalgoniometer PW 1050
- Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394
- Proportionalzählrohr PW 1965/60
- Verstärkereinheit PW 1390 mit Impulshö-
hendiskriminator
- Recorder PM 8203
- Röntgenröhre PW 2233/20; Focus N,
Cu-Anode, Cu-K_α-Strahlung mit $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$

Sonderzubehör:

TTK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und
tiefere Temperaturen, Kat.Nr. 25100

TTK-Heizregler, Kat.Nr. 25110

Hersteller: Fa. A. Paar KG, A-Graz

Analysenbedingungen:

Anodenspannung	40 kV
Heizstrom	30 mA
Winkelverstellung	schrittweise $0,05^\circ$ 2 θ
Filter	Nickel im Primärstrahl
Aperturblende	1°
Zählrohrblende	1°

Auswertung: Mit Minc 11 der Fa. Digital Equip-
ment in Verbindung mit Plotter HP 7225A

31.2.3. Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Gerät: JSM-U 3 Scanning-Electron Microscope.

Hersteller: Japan Electron Optics Laboratory Co.
Ltd., Tokyo

Sputter-Anlage	:	Fa. E. Leitz, Wetzlar
Glühkathode	:	Au
Heizstrom	:	1,5 mA
Spülgas	:	Argon
Besputterungsdauer:	Pulver	: Ca. 5 min.
	Tabletten	: Ca. 10 min.
Kammerdruck	:	13,3 Pa

31.2.4. Polarisationsmikroskopie (PMK)

Binokulare Forschungsmikroskope der Fa. Hertel und Reuss/-Kassel.

- Superpan S-BIN-RKP0-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 und
- Superpan S-BIN-RTG-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 mit
Mikroskopheiztisch 350 der Fa. Leitz/Wetzlar

31.2.5. Thermogravimetrie (TG)

Gerät: Mettler-Thermoanalysenwaage HE 20 mit Steuergerät BE 20.

Analysenbedingungen:

Einwaage	:	Ca. 50 mg
Heizrate	:	5 K/min.
Meßbereich BE 20	:	100 mg
Spülgas	:	Stickstoff (nachgereinigt) 70 ml/min.

Aufzeichnung:

x-y-Schreiber Omnigraphic 2000 (Houston Texas).

31.2.6. Sprühtrocknung (s.d.)

Düsenzerstäubung

Geräte: Büchi 190, Mini Spray Dryer der Fa. Büchi Laboratoriumstechnik AG, CH-Flawil/Schweiz.

Mini Spray H0 der Fa. Gastaldi FSM, I-Mailand.

Sprühbedingungen:

Düse: Zweistoffdüse 0,8 mm $\emptyset$ der Fa. Büchi
 Dreistoffdüse nach B. Dölle (16)
 Eingangstemperatur: Ca. 433 K (160 °C)
 Ausgangstemperatur: Ca. 373 K (110 °C)
 Düsendruck: 1,6 - 4 $\cdot 10^5$ Pa (1,6 - 4 bar)
 Luftdurchsatz: Ca. 370 - 650 Normliter/h
 Pumpenleistung: Ca. 10 ml/min.
 Vakuum: 40 - 50 mm H₂O

31.2.7. Scheibentrocknung

Gerät: Niro Atomizer der Fa. Niro, Kopenhagen.

Sprühbedingungen:

Heißluft	:	Ca. 423 K (150 °C)
Abluft	:	Ca. 358 K (85 °C)
Zerstäuber	:	Original 24 Schaufelungen Typ B - 171 2a
Druck	:	$6 \cdot 10^5$ Pa (6 bar)
Produktdurchsatz	:	1,5 l/h
Luftdurchsatz	:	85 kg/h

31.2.8. Mahlung

Gerät: Retsch-Mörsermühle: Mikroschnellmühle Typ MS,
Best.Nr. 400.

Mahlbedingungen:

Achat-Mahlgarnitur 8 ml
Drehzahleinstellung für Mörser und Pistill:
50 Skalenteile

31.2.9. Freisetzung

Geräte: Desaga-Durchflußzelle, Fa. Desaga, Heidelberg.
Desaga STA-Vielfach-Schlauchpumpe 13 19 00.

Spektralphotometer:

Beckman Instruments Modell 24 mit UV-Zusatzaus-
rüstung, Sipper System und Schreiber.

Analysenbedingungen:

- UV-Detektion bei:
 - 215 nm für Pilocarpin-HCl
 - 225 nm für Pilocarpin-Base
 - 234 nm für Embonsäure und Pilocarpin-Pamoat
- Durchflußrate: 60 ml/h im offenen bzw. geschlossenen System
- Inkubationsmedium:
 - 1.) Sörensen-Phosphat-Puffer pH 7,4 von 33 °C
 - 2.) Wasser von 33 °C

31.2.10. Potentiometrische Chlorid-Bestimmung

Gerät: Titrigraph, Fa. Radiometer, Kopenhagen, bestehend aus:

- Titrator TTT 1c
- Autobürette ABU 12
- Schreiber SBR 2c

31.2.11. TablettierungInstrumentierte Tablettenpresse

Geräte: Hanseaten Exakta 1

Hersteller: Fa. W. Fette GmbH, D-Schwarzenbek

Instrumentierung: DMS in Vollbrückenschaltung an
Ober- und Unterstempelhaltern

Induktiver Wegaufnehmer W 50 K in Halbbrückenschaltung

Hersteller: Fa. Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH,
Darmstadt

MeBelektronik: Trägerfrequenzmeßbrücken
 Philips PR 9307,
 2-Kanal-Speicher-Oszillograph
 Philips PM 3224.

Korsch-Exzenterpresse EK 0
 Hersteller: Fa. Korsch, Berlin

Rundtisch-Preßautomat
 Prototyp der Fa. Siemens AG, Berlin-München

31.2.12. Bestimmung des Biegemomentes

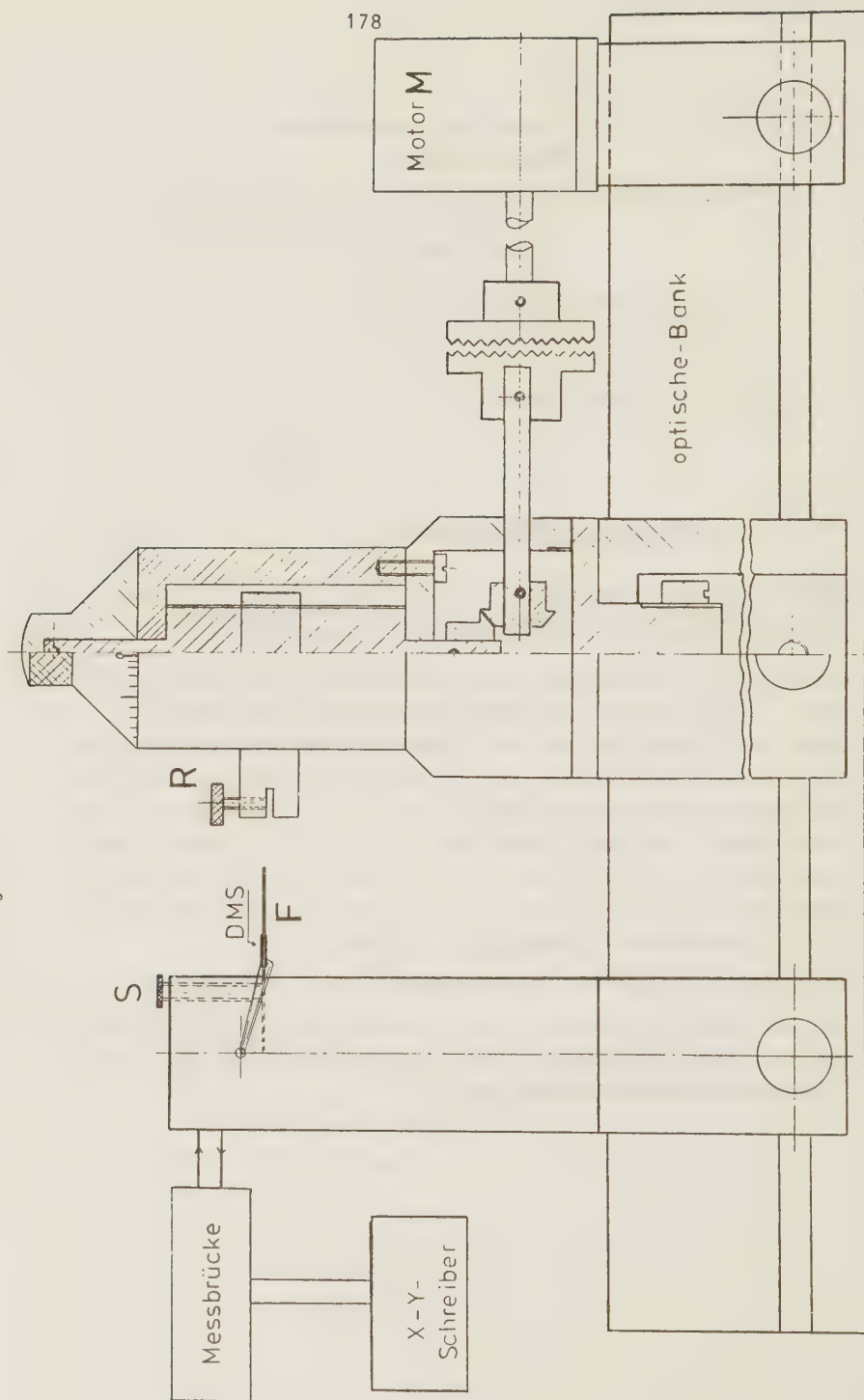
Beschreibung der Apparatur zur kontinuierlichen Bestimmung des Biegemomentes dünner Komprimat:

Auf einer optischen Bank sind zwei Blöcke angebracht. Der linke trägt - verbunden mit einem Meßverstärker - die Meßanordnung (Abb. 80). Diese besteht aus einem 36,5 mm langen Federstahl (F) mit einer Breite von 12,7 mm und der Stärke von 0,25 mm, der mit einer Rändelschraube (S) gehalten wird. Auf dem frei schwingenden Teil der Blattfeder (F) sind vier Dehnungsmeßstreifen (DMS - HBM Typ 6/120 LG 11 der Fa. Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH, Darmstadt) zu einer Wheatstone'schen Vollbrücke zusammengeschlossen (Abb. 81 und 82).

Sie sind 11 mm vom frei schwingenden Rand entfernt angebracht.

Die DMS sind 12,8 mm lang, 6,3 mm breit und 0,005 mm stark. Ihr Gitter ist 6 mm lang und 2,8 mm breit; die maximal zulässige Brückenspeisespannung beträgt $11 V_{eff}$.

Abbildung 80



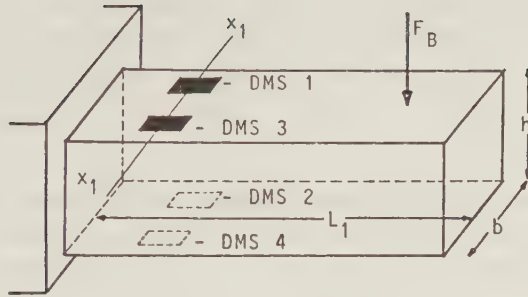


Abb. 81

Anordnung der DMS zur Messung der Biegebeanspruchung

(DMS = Dehnungsmessstreifen, F_B = Biegekraft, b = Breite, h = Höhe, L_1 = Länge, $x_1 - x_1$ = mittlere Querachse der DMS-Gitter)

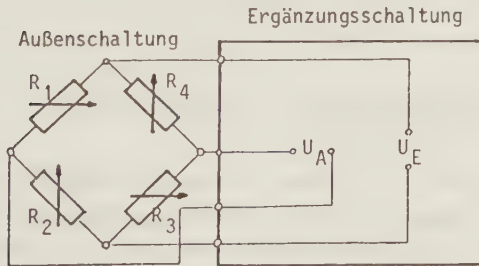


Abb. 82

Vollbrückenschaltung der DMS

Bedeutung der verwendeten Symbole:

$R_{1...4}$ = Widerstände der Dehnungsmessstreifen
DMS 1 bis DMS 4

U_A = Ausgangsspannung der Trägerfrequenzmeßbrücke

U_E = Eingangsspannung der Trägerfrequenzmeßbrücke

Nach G. Bleimüller (5) ist die Messung der Biegespannung σ_B gemäß folgender Ableitung rechnerisch zugänglich:

Die Querdehnung ϵ_q wird in der Regel zur Messung der Biegespannung nicht herangezogen. Daher ergibt sich vorliegend für die Biegespannung σ_B :

$$\sigma_{Bx1} = \epsilon_{x11} \cdot E \quad \text{oder:} \quad \sigma_{Bx1} = \frac{M_B}{W_B} = \frac{F \cdot L_{x1}}{W_B} \quad \text{Gl. 6}$$

Um Störungen durch Wärmeausdehnungen des Materials und überlagerte Normaldehnungen möglichst auszugleichen, wurde die V o l l b r ü c k e n s c h a l t u n g gewählt:

$$\sigma_B = \frac{1}{4} \cdot \frac{\epsilon^*}{c} \cdot E \quad \text{Gl. 7}$$

Die Kraft F bei einseitiger Biegebeanspruchung folgt aus:

$$F = \frac{\epsilon^* \cdot E \cdot W_B}{4 \cdot c \cdot L_x} \quad \text{Gl. 8}$$

Ausführung der Messungen

Das Komprimat wird in einen 1,5 mm hohen Spalt in einer Halterung des rechten Blockes in variablem, aber jeweils definiertem Abstand zum Rand eingelegt und mit einer Rändelschraube (R) fixiert. Zur Messung kann die Halterung mittels eines Elektromotors (M) k o n t i n u i e r l i c h mit einer Geschwindigkeit von nur 1 mm/sec. nach oben oder unten bewegt werden. Wenn das Komprimat die Blattfeder berührt, kommt es in Abhängigkeit von der Biegefähigkeit des Komprimates nach einer Auslenkung der Blattfeder (F) zum Bruch. Die auftretenden Kräfte werden als Spannungsänderungen der Brücke verstärkt und auf einem

Schreiber über den Weg - d.h. der Strecke vom Berühren des Komprimates mit der Blattfeder bis zum Bruch - aufgezeichnet. Mit Hilfe einer Eichkurve, die durch Belastung des Federstahls mit bekannten Gewichten erstellt wurde, ist die Ermittlung der aufgewandten Kraft, ausgedrückt in Newton = N, möglich. Die Längsdehnung ϵ_l der DMS bei gegebener Biegebeanspruchung ergibt sich für die Stelle x am 1. DMS daher aus:

$$\epsilon_{x1l} = \frac{\sigma_{x1}}{E} = \frac{M_B}{W_B \cdot E} = \frac{F_B \cdot L_1}{W_B \cdot E} \quad \text{Gl. 9}$$

Die Querdehnung ϵ_{x1q} folgt aus:

$$\epsilon_{x1q} = -\mu \cdot \epsilon_{x1l} \quad \text{Gl. 10}$$

Auf der Zugseite ist die auftretende Maximaldehnung in Längsrichtung positiv, auf der Druckseite negativ.

Die Bedeutung der verwendeten Symbole ergeben sich wie folgt:

E = Elastizitätsmodul

L = Länge

F_B = Biegekraft

M_B = Biegemoment

W_B = Biege-Widerstandsmoment

c = Proportionalitätsfaktor (in der Regel 1, da zu justieren)

ϵ^* = Meßwert am Meßgerät

μ = Poissonsche Zahl

σ_B = Biegespannung

σ_x = Spannung an der Stelle x

$\epsilon_{1,q,x,1...4}$ = Dehnung in Längsrichtung, in Querrichtung,
an der Stelle x, an den Stellen der DMS
1 bis 4.

Meßverstärker:

Trägerfrequenzmeßbrücke Philips PR 9307.

Schreiber:

W+W Recorder 1100, W+W Electronic AG, Basel.

31.2.13. Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten

Schüttdichte:

Nach DIN 53 468 unter Verwendung der vorgeschriebenen Apparatur.

Stampfdichte:

Nach DIN E 53 194 unter Verwendung des Engelmansstampfvolumeters.

Böschungswinkel:

Schüttkegelmethode

Die Bestimmung folgt in der Weise, daß auf einen massiven Metallzylinder mit $r = 1,25$ cm ein Rohr mit $r_i = 1,27$ cm aufgesteckt wird. Nach Füllen des Rohres mit ca. 50 g Substanz und anschließendem vorsichtigen Abheben desselben wird aus der gemessenen Höhe h des entstandenen Pulverkegels der Böschungswinkel α nach:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

berechnet. Angegeben wird der Mittelwert aus 10 Bestimmungen.

Statistische Berechnungsgrundlagen der
Tablettengewichte

Durchschnittsgewicht $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

x_i = Einzelgewicht

n = Stichprobenzahl

Standardabweichung s :

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$$

$(n-1)$ = Anzahl der Freiheitsgrade

Relative Standardabweichung s_{rel} :

$$s_{rel.} = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} (\%)$$

31.2.14. Klinische Untersuchungsmethoden

Miosis-Bestimmung

Geräte: - Keratometer nach Wessely
 - Octopus®-Perimeter, Automatic Perimeter der Fa.
 Interzeag AG, Switzerland.

Messung des intraocularen Druckes an Glaukompatienten

Gerät: Applanationstonometer nach Goldmann der Fa. Haag-
 Streit.

31.3. Verwendete Materialien

Aceton - Hoechst AG, Frankfurt/Main
 Acetonitril - Merck, Darmstadt
 Aerosil 200 - Degussa, Frankfurt/Main
 Agar NO 1L 11 - Oxoid, Wesel
 Ammoniak Art.Nr. 5432 - Merck, Darmstadt
 Citronensäure Art.Nr. 243 - Merck, Darmstadt
 Dibutylsebacinat Art.Nr. 84838 - Fluka GmbH, Neu-Ulm
 Diethylphthalat Art.Nr. 80080 - Fluka GmbH, Neu-Ulm
 Dinatriumhydrogenphosphat-2-hydrat Art.Nr. 6580 - Merck, Darmstadt
 Eisen-III-chlorid Art.Nr. 3943 - Merck, Darmstadt
 Embonsäure = Pamosäure = 4,4'-Methylenbis-(3-hydroxynaphthalin-
 carbonsäure-(2)) Art.Nr. 820794 - Merck, Darmstadt
 Essigsäure Art.Nr. 62E - Merck, Darmstadt
 Eudispert® nv - Röhm Pharma GmbH, Darmstadt

Eudragit®

L100, L30D, E100, E30D, RS PM - Röhm Pharma GmbH, Darmstadt

Kaliumhydrogenphosphat Art.Nr. 4873 - Merck, Darmstadt

Kaliumjodid Art.Nr. 5043 - Merck, Darmstadt

Liquifilm® - Pharm-Allergan GmbH, Karlsruhe

Methanol - Bayer, Leverkusen

Mowiol® 4-98 - Hoechst AG, Frankfurt/Main

Natriumhydrogencarbonat Art.Nr. 6329E - Merck, Darmstadt

Natriumhydroxid Art.Nr. 6495 - Merck, Darmstadt

0,1N Perchlorsäure Art.Nr. 9065 - Merck, Darmstadt

Phosphorsäure Art.Nr. 565 - Merck, Darmstadt

Pilocarpin-Base Art.Nr. 7310 - Merck, Darmstadt

Pilocarpin-HCl Art.Nr. 7311 - Merck, Darmstadt

Pilomann 2 % Augentropfen - Dr. Mann GmbH, Berlin

Propylenglykol Ph.Eur. III = 1,2-Propandiol Art.Nr. 822324

- Merck, Darmstadt

Polyvinylalkohol 2200 Art.Nr. 81382 - Fluka GmbH, Neu-Ulm

Spersacarpin® 2 % Augensalbe - Dispersa Baeschlin GmbH, Germering

Stickstoff, nachgereinigt (O₂-Gehalt: 3 VpM) - Linde AG, Nürnberg

Triethylcitrat Art.Nr. 27500 - Fluka GmbH, Neu-Ulm

Tryptone Soya Broth CM 129 - Oxoid, Wesel

Wismutnitrat Art.Nr. 1878 - Merck, Darmstadt

32. Literaturverzeichnis

- 1) Prütting, D.
Dissertation Universität Erlangen (1982)
- 2) Lippold, B.C. und B.H. Lippold
Pharm. Ind. 35, 729 - 732 (1973)
- 3) Lippold, B.C. und B.H. Lippold
Pharm. Ind. 35, 854 - 856 (1973)
- 4) Kreiner, C.F.
Kontaktlinsen-Chemie, 1. Aufl., Median-Verlag,
Heidelberg (1980)
- 5) Bleimüller, G.
Dissertation Universität Erlangen (1980)
- 6) Röhm Pharma GmbH, Darmstadt
Eudragit®-Prospekte
- 7) DE 24 07 276
- 8) Sucker, H., P. Fuchs, P. Speiser
Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart (1978)
- 9) Lehmann, K. und D. Dreher
Drugs made in Germany 16, 126 - 136 (1973)
- 10) USP XIX
United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville (1970)
- 11) Röhm Pharma GmbH, Darmstadt
Privatmitteilung von Dr. W. Klesse
- 12) Bleimüller, G.
Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 461 (1977)

- 13) Gerst, F.
Dissertation Universität Erlangen (1979)
- 14) Hopp, A.
Dissertation Universität Erlangen (1981)
- 15) Krieger, M.
Dissertation Universität Erlangen (1980)
- 16) Dölle, B.
Dissertation Universität Erlangen (1981)
- 17) Hoffmann, M., H. Krömer, R. Kuhn
Polymeranalytik II, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart (1977)
- 18) US-Patent 41 79 497
- 19) DE 24 59 391
- 20) Wallhäußer, K.H.
Sterilisation-Desinfektion-Konservierung, 2. Aufl.,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978)
- 21) Diem, K., C. Lentner
Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., Ciba-Geigy AG,
Basel (1971)
- 22) Tabellenbuch Metall
29. Aufl., Verlag Europa-Lehrmittel (1975)
- 23) Ermer, E.
Pharm. Ztg. 120, 1771 - 1773 (1975)
- 24) List, P.H.
Arzneiformenlehre, 2. Aufl., Wissenschaftliche Ver-
lagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1980)

- 25) Korsatko, W., S. Porta, A. Sadjak, S. Supanz
Pharmazie 37, 565 - 567 (1982)
- 26) Melis-Decerf, C., M. van Ooteghem
J. Pharm. Pharmacol. 31, 12 - 15 (1979)
- 27) Szepesi, G., M. Gazdag et al.
Pharmazie 38, 94 - 98 (1983)
- 28) Lehmann, K.
Pharmazeutische Verfahrenstechnik heute 1,
113 - 122 (1984)
- 29) Higuchi, T.
J. Pharm. Sci. 52, 1145 - 1149 (1963)
- 30) Nürnberg, E.
Neue Anwendungsgebiete der Zerstäubungstrocknung in
der Pharmazie, Habilitation Marburg (1970)
- 31) Zaffaroni, A.
New approaches to drug administration. Abstract of
papers presented at the 31st International Congress
of Pharmaceutical Sciences. Washington, D.C., 19 -
20 (1971)
- 32) Heilmann, K.
Therapeutische Systeme, 1. Aufl., F. Enke Verlag,
Stuttgart (1977)
- 33) Dolder, R., F.S. Skinner
Ophthalmica, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1983)
- 34) Arbeitsvorschrift der Fa. Merck, Darmstadt

- 35) Pharmazeutische Stoffliste, 6. Aufl., 510/3, 622, 1387, Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Frankfurt (1984)
- 36) Merck Index, 9. Aufl., 908 (1976)
- 37) CA 97, 188 169 S
- 38) Harwood, R.J., J.B. Schwartz
Drug Dev. Ind. Pharm. 8 (5), 663 - 682 (1982)
- 39) CA 87, 44 235 F
- 40) DE 26 44 250
- 41) CA 84, 49 830 U
- 42) DE 24 62 081
- 43) Osterwald, H., C.D. Eisenbach, K.H. Bauer
APT 28 (1), 34 - 43 (1982)
- 44) Nürnberg, E.
Pharm. Ind. 38, 74 - 82 (1976)
- 45) Nürnberg, E., D. Prütting
Dtsch. Apoth. Ztg. 123, 302 - 305 (1983)
- 46) DE 29 20 500
- 47) Dreher, D.
Pharma International 3, 1 - 2 (1971)
- 48) Lehmann, K.
APV-Informationsdienst 21 (4), 255 (1975)
- 49) Lehmann, K., D. Dreher
Pharm. Ind. 34, 894 - 899 (1972)

- 50) Lehmann, K.
Pharm. Ind. 29, 396 - 398 (1967)
- 51) Röhm GmbH
Acrylharzdispersionen: Herstellung-Eigenschaften-
Anwendung
- 52) List, P.H., G. Laun
Pharm. Ind. 42, 399 - 401 (1980)
- 53) Osterwald, H., K.H. Bauer
APT 27 (2), 99 - 107 (1981)
- 54) Rothe, W., G. Groppenbacher
Pharm. Ind. 34, 892 (1972)
- 55) Lehmann, K., D. Dreher
Labo-Pharma 22, 57 (1974)
- 56) EP 00 58 765
- 57) Darby, J.L., J.K. Sears
Plasticizers, in: Encycl. Polym. Sci. Technol.,
Vol. X, pp. 228,
Mark, H.F., N.G. Gaylord, Eds., Wiley, New York (1969)
- 58) Mascia, L.
The Role of Additives in Plastics, Arnold Ltd.,
London (1974)
- 59) Elias, H.G.
Makromoleküle, pp. 948, Hüthig und Wepf Verlag, Heidel-
berg (1981)
- 60) Bayer, K., M. Solvia, P. Speiser
Pharm. Ind. 34, 483 (1972)
- 61) Haagen, H.
Farbe und Lack 80, 607 (1974)

- 62) Schott-Geräte GmbH, Hofheim
Bedienungsanleitung für KPG[®]-Viskosimeter nach Ostwald
- 63) Schulz, G.V., H.J. Cantow
Die Makromolekulare Chemie 13, 71 (1954)
- 64) Kassis, G.
Dissertation Universität Marburg/Lahn (1981)
- 65) Roth, H.J.
PharmuZ. 2, 33 (1973)
- 66) Autian, J., N.C. Dhorda
Am. J. Hosp. Pharm. 16, 176 (1959)
- 67) Lachmann, L., H.J. Orubilis
J. Pharm. Sci. 53, 639 (1964)
- 68) Okoru, R.S., W. Anderson
J. Pharm. Pharmacol. 31, 78 P (1979)
- 69) Delporte, J.P.
J. Pharm. Belg., Bruxelles 33, 127, 177 (1978)
- 70) Fisher, D.G., R.C. Rowe
J. Pharm. Pharmacol. 28, 886 (1976)
- 71) Korsatko, W. et al.
Pflüger's Archiv 391, Suppl., 224 (1981)
- 72) Korsatko, W.
Pharm. Ztg. 126, 2011 (1981)
- 73) Korsatko, W., B. Wabnegg
Pharmazie 37, 525 (1982)

- 74) Porta, S. et al.
9. International Symposium on Comparative Endocrinologie, Hongkong (Dec. 1981)
- 75) Korsatko, W. et al.
Pharm. Ind. 45 (5), 525 - 527 (1983)
- 76) Lehmann, K., D. Dreher
Drugs made in Germany 12, 59 - 71 (1969)
- 77) Lehmann, K., D. Dreher
Drugs made in Germany 11, 34 - 41 (1968)
- 78) Ritschel, W.A.
Die Tablette, p. 104, Editio Cantor, Aulendorf (1966)
- 79) Gubara, O.A., A.S. Geneidi, M.S. Adel
Pharm. Ind. 42, 947 - 950 (1980)
- 80) Lippold, B.C. et al.
Pharm. Ind. 42, 745 - 752 (1980)
- 81) Korsatko, W.
Pharmazie 37, 272 - 273 (1982)
- 82) Porta, S., W. Korsatko et al.
European J. Physiol., Suppl. 392, R 27 (1982)
- 83) Lehmann, K., D. Dreher
Pharm. Ind. 31, 319 (1969)
- 84) Lehmann, K.
APV-Informationsdienst 18, 48 (1972)
- 85) Röhm Pharma GmbH, Darmstadt
"Wichtige Hinweise für die Handhabung der wäßrigen Acrylharzdispersionen Eudragit® E30D und Eudragit®-L30D"

- 86) DE 2854279
- 87) Schmid, W.
Pilocarpin-HCl, Kommentar, Deutsches Arzneibuch,
8. Ausgabe, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
mbH, Stuttgart (1978)
- 88) Helch, H.
Pharm. Post 35, 289 (1902)
- 89) Auterhoff, H., H.J. Pankow
Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 1200 (1965)
- 90) Saettone, M.F., B. Giannaccini, P. Chetoni,
G. Galli, E. Chiellini
J. Pharm. Pharmacol. 36, 229 - 234 (1983)
- 91) Thews, G., E. Mutschler, P. Vaupel
Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Men-
schen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart (1980)
- 92) Forth, W., D. Henschel, W. Rummel
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxi-
kologie, B.J.-Wissenschaftsverlag, Mannheim (1980)
- 93) Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen, 4. Aufl., Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1981)
- 94) Anderson, R.A., J.B. Cowle
Brit. J. Ophthalm. 52, 607 (1968)
- 95) Brown, L.R., A.E. Dyer, L.N. Elowe, I.E. Stauffer,
G.C. Walker
Can. J. Pharm. Sci. 1, 22 (1966)

- 96) Grimm, W., G. Schepky
Stabilitätsprüfung in der Pharmazie, pp. 146,
Editio Cantor, Aulendorf (1980)
- 97) Baeschlin, K., J.Cl. Etter, H. Moll
Pharm. Acta Helv. 44, 301, 339, 348 (1969)
- 98) Chung, P.-H., T.-F. Chin, J.L. Lach
J. Pharm. Sci. 59, 1300 (1970)
- 99) Nunes, M.A., E. Brochmann-Hanssen
J. Pharm. Sci. 63, 716 (1974)
- 100) Massa, V.
"Contribution à l'étude des principes actifs du
jaborandi pour leur emploi en ophtalmologie."
Thèse Université de Montpellier No. 83 (1971)
- 101) Cogan, D.G., E.O. Hirsch
Arch. Ophthalmol. 32, 276 (1944)
- 102) Ramer, R.M., A.R. Gasset
Ann. Ophthalmol. 7, 293 (1975)
- 103) Juslin, M., L. Turakka, P. Puumalainen
Pharm. Ind. 42, 829 - 832 (1980)
- 104) Kwee, H.G., G.A. Ulex
Pharm. Ind. 36, 576 - 582 (1974)
- 105) US-Patent 4 061 722
- 106) DT 2 644 156
- 107) US-Patent 3 450 814
- 108) DT 2 636 559
- 109) British Patent 1 307 696

- 110) Salib, N., S. Abd El-Fattah, M. El-Massik
Pharm. Ind. 45, 902 - 906 (1983)
- 111) Stahl, E.
Dünnschicht-Chromatographie, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin (1967)
- 112) Randerath, K.
Dünnschicht-Chromatographie, 2. Aufl., Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1975)
- 113) Gerthsen, C., H.O. Kneser
Physik, 11. Aufl., Springer-Verlag, Berlin (1971)
- 114) Gupte, A.R.
Pharm. Ind. 39, 156 - 160 (1977)
- 115) US-Patent 4 248 855
- 116) Martin, A.N., J. Swarbrick, A. Cammarata
Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1975)
- 117) Richardson, K.T.
"Symposium on Glaucoma Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology", p. 50 - 67,
D.R. Anderson, ed., St. Louis, C.V. Mosby Co. (1975)
- 118) Beyrich, T., G. Krugmann
Zbl. Pharm. 120, 10: 1017 - 20 (1981)
- 119) DT 2 420 726
- 120) Schreiner, H.
Powder Metallurgy International 10 (4), 198 - 201 (1978)
- 121) Liekfeld, H.
Offizinpharmazie 3, p. 17 - 33, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1981)

- 122) Merrill, R.C., M. Fisher, C. Fette, H.S. Brown,
G. Meltzer, V.A. Place
"Comparative pharmacologic effects of pilocarpine
administered to glaucoma patients by eyedrops or
by membrane controlled delivery systems." Alza Cor-
poration, Palo Alto, California
- 123) Chrai, S.S., T.F. Patton, A. Mehta, J.R. Robinson
J. Pharm. Sci. 62, 1112 - 1121 (1973)
- 124) Leydhecker, W.
Die Glaukome in der Praxis, p. 104 - 113, Springer-
Verlag, Berlin (1979)
- 125) Schrems, W.
Med. Mo. Pharm. 6, 162 - 170 (1983)
- 126) Seiller, E.
Dissertation Universität Erlangen (1984)
- 127) Böhme, H., K. Hartke
Europäisches Arzneibuch, Band III, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1978)
- 128) Böhme, H., K. Hartke
Europäisches Arzneibuch, Band I/II, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1974/1975)
- 129) Auterhoff, H., K.A. Kovar
Identifizierung von Arzneistoffen, 3. Aufl., Wissen-
schaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1977)
- 130) Neureuther, K.
Dissertation Universität Heidelberg (1984)

Lebenslauf

- 25.11.1948 geboren in Heidelberg als drittes Kind der Eheleute Prof. Dr. med. Eugen Schreck und Frau Berta, geb. Hammer
- 1955 - 1959 Besuch der Grundschule in Erlangen
- 1959 - 1968 Besuch des neusprachlichen Marie-Therese-Gymnasiums in Erlangen
- 23.07.1968 Abitur
- Okt. 1968 - Amerikaaufenthalt
März 1969
- 01.04.1969 - 1. Praktikantenjahr in der Apotheke der Klinischen Universitätsanstalten in Erlangen
31.03.1970
- 01.04.1970 - 2. Praktikantenjahr in der Franken-Apotheke
31.03.1971 in Erlangen
- 02.03.1971 Pharmazeutisches Vorexamen in Nürnberg
- Juli 1971 - Tätigkeit als Vorexaminierte in der Bahnhof-Apotheke in Fürth
April 1972
- SS 1972 Chemiestudium an der Universität Erlangen-Nürnberg
- WS 1972/73 - Pharmaziestudium an der Universität Erlangen-Nürnberg
WS 1977/78
- 03.05.1974 Eheschließung mit dem Kinderarzt Dr. med. Franz Baumann
- 23.09.1975 Erster Prüfungsabschnitt
- 08.04.1976 Geburt eines Sohnes
- 08.05.1978 Zweiter Prüfungsabschnitt

22.06.1978 Erteilung der Approbation als Apotheker

Mai 1979 - Besitzerin der Schloß-Apotheke in Markt-

April 1980 Wald

ab Doktorandin und wissenschaftliche Mitarbei-

01.04.1980 terin bei Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg am
Institut für Pharmazie und Lebensmittelche-
mie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Techno-
logie

ab Verwalterin der Dienstgeschäfte eines wis-

01.04.1982 senschaftlichen Assistenten.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen